



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

**Hepatotoxicidade mediada por fármacos e outros
produtos medicinais: Um estudo retrospectivo**
**Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia
Comunitária**

Mafalda Teresa Rocha Faria

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Gilberto Alves

Coorientador: Prof. Doutor Vítor Branco

Covilhã, junho de 2013

*"Posso ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes,
mas não esqueço de que minha vida é a maior empresa do mundo.
E que posso evitar que ela vá a falência.
Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver apesar de todos os desafios, incompreensões e
períodos de crise.
Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e
se tornar um autor da própria história.
É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar
um oásis no recôndito da sua alma.
É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida.
Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos.
É saber falar de si mesmo.
É ter coragem para ouvir um 'não'.
É ter segurança para receber uma crítica, mesmo que injusta.*

*Pedras no caminho?
Guardo todas, um dia vou construir um castelo..."*

[Fernando Pessoa]

Aos meus pais

Agradecimentos

Agradeço especialmente à minha mãe que tornou possível este percurso e me apoiou incondicionalmente durante o mesmo. E ao meu pai, que embora infelizmente não presente, seria com certeza o pai mais orgulhoso do mundo.

À minha irmã, ao meu sobrinho e ainda à minha sobrinha que está prestes a nascer.

Ao Daniel, por todo o carinho, apoio, preocupação, paciência e dedicação. Por tudo e porque sim apenas. E agradeço igualmente à D. Helena, ao Sr. Carlos e à Patrícia.

À Joana e à Tânia Dias, pelos conselhos, pelos desabafos, pelos risos e pelos choros. A elas, grandes amigas de faculdade e para sempre, espero, um grande obrigado por me ajudarem a ser uma pessoa melhor e por tornarem a palavra amizade muito maior que quatro sílabas.

À Vânia, à Filipa e à Buraca, que tornaram esta caminhada académica muito mais divertida e pela presença assídua, tanto nos bons como nos maus momentos.

À Juliana, Carmen, Carina, Sílvia e Andreia, colegas (e amigas) de casa, de curso e de uma vida.

Ao João Vale, ao Filipe, ao Nuno e ao Rafael.

À Tânia, à Margarida, à Joana Mateus, à Laura, à Daniela, à Luciana, à Liane, à Isabel, à Ana Sofia, à Ana Martín, à Raquel por toda a amizade.

À Dra. Milu, Carolina, Carina e Filipas, todo o pessoal da Farmácia Nova que me ajudou a crescer, como profissional de saúde e como ser humano.

Ao meu orientador, Prof. Doutor Gilberto Alves, pelo incentivo e disponibilidade, e por todo o apoio e ensinamento dispensado.

Agradeço também ao meu coorientador, Prof. Doutor Vítor Branco, pelo direcionamento prestado.

Ao pessoal do Chico Lobo e do Clubi'n.

E aos meus colegas de curso, à UBI e também à Covilhã, esta cidade em plena serra que foi para mim mais que uma segunda casa.

Resumo

O presente documento representa o culminar de um longo percurso e é reflexo da dedicação e esforço investido ao longo de 5 anos.

O estágio em farmácia comunitária permitiu colocar em prática o conhecimento científico até então adquirido, e contatar com a verdadeira realidade do ato farmacêutico. O farmacêutico enquanto profissional deve proporcionar o melhor cuidado de saúde ao doente e estar apto a qualquer desafio que lhe possa surgir. Durante este período foi possível entender toda a logística da farmácia comunitária e participar nas diversas atividades: desde a criação à receção de encomendas, à conferência e devolução das mesmas, como à monitorização de determinadas patologias e à concretização de toda a informação assimilada, especialmente no que remete à execução de um atendimento personalizado. Deste percurso fruiu não só a experiência da profissão em si, como também a consciência de que a aprendizagem de um farmacêutico é para toda a vida e que apenas a busca do saber permitirá estar à altura deste desafio que é a profissão farmacêutica.

O trabalho de investigação foi resultado do interesse pessoal por um determinado tema, o qual permitiu estudar uma determinada amostra populacional com a finalidade de se inferirem resultados, os quais, muitas vezes, são uteis não só para a comunidade científica como também para a população em geral.

A introdução contínua de novas moléculas no mercado aliada ao crescente consumo de produtos naturais ou suplementos alimentares, constituem fatores preponderantes ao surgimento de novos casos de lesão hepática. O processo de investigação de *DILI* encontra, no entanto, vários obstáculos, com especial destaque para a inexistência de métodos específicos de diagnóstico e para a subnotificação desde tipo de casos (ou dos seus resultados). Embora seja quase impossível conhecer todos os fármacos implicados neste processo, é imprescindível ter em atenção aqueles mais frequentemente associados a hepatotoxicidade, para o uso ponderado e judicioso dos mesmos, e estar igualmente alerta para eventuais novos casos que possam surgir.

O presente estudo revelou que os principais fármacos envolvidos em episódios de *DILI* são essencialmente os antibióticos (38% de todos os episódios registados), particularmente a amoxicilina/ácido clavulânico, os analgésicos, sobretudo os AINEs (21%) e o paracetamol (15%), e ainda, embora com uma representatividade claramente menos evidenciada, os produtos naturais/suplementos alimentares (4%). A faixa etária compreendida entre os 18 e os 65 anos foi a que mais registou episódios de *DILI*, havendo uma predominância, embora pouco significativa, no sexo masculino.

A pesquisa realizada corrobora muitos dos dados presentes na literatura, e alerta igualmente para a necessidade de mais investigação neste âmbito e da implementação de novas medidas para evitar a ocorrência de *DILI* e, por conseguinte, desfechos mais graves que daí possam surgir.

Palavras-chave

Farmácia Comunitária; Hepatotoxicidade; *DILI*; Antibióticos; AINEs; Paracetamol; Produtos naturais; Suplementos alimentares.

Abstract

The present document represents the culmination of a long journey and is a reflection of the dedication and effort invested over the past 5 years.

The community pharmacy internship allowed me to put into practice the scientific knowledge hitherto acquired and to contact with the true reality of the pharmacist act. The pharmacist as a professional should provide the best health care to patients and should be prepared for any challenge that may emerge. During this period I understood the logistics of community pharmacy and participated in various activities: from the conception to the receipt of orders, their conference and devolution, as well as the surveillance of certain diseases and the implementation of all information assimilated, especially when it referred to the delivery of a personalized service. From this path ensued not only the experience of the profession itself, but also the awareness that the act of learning of a pharmacist is for life and that only the pursuit of knowledge will allow people to be up to the challenge of the pharmaceutical profession.

The research work was a result of the personal interest in a particular topic, which allowed to study a population sample in order to infer results, which often are useful not only for the scientific community but also for the general population.

The continuous inclusion of new molecules in the market, coupled with the increasing consumption of natural products or food supplements, are important factors to the emergence of new cases of liver injury. The research process of DILI has, however, several obstacles, particularly with regard to the lack of specific methods for diagnosis and the underreporting of such cases (or of their results). Although it is almost impossible to identify all the drugs involved in this process, it is essential to note those most often associated with hepatotoxicity, for the wary and judicious use of them, and to also be alert to any new cases that may arise.

The present study revealed that the main drugs involved in episodes of DILI are essentially antibiotics (38% of all recorded episodes), particularly amoxicillin / clavulanic acid, analgesics, especially NSAIDs (21%) and paracetamol (15%) and also, although with a clearly less evident representation, natural products / dietary supplements (4%). The age group between 18 and 65 presented the most recorded episodes of DILI, with a predominance, although not very significant, in males.

The research corroborates many of the data present in the literature and also alerts to the need for more research in this area and the need to implement new measures to prevent the occurrence of DILI and therefore more severe outcomes that may follow from it.

Keywords

Community Pharmacy; Hepatotoxicity; DILI; Antibiotics, NSAIDs, Paracetamol, Natural Products, Dietary Supplements.

Índice

| | |
|---|-----|
| Capítulo I | xxv |
| 1. Introdução | 26 |
| 2. Organização da Farmácia..... | 26 |
| 2.1 Localização da Farmácia | 26 |
| 2.2 Horário de funcionamento | 27 |
| 2.3 Caracterização exterior | 27 |
| 2.4 Caracterização interior..... | 27 |
| 2.5 Legislação na farmácia comunitária | 29 |
| 3. Recursos humanos | 30 |
| 4. Relação inter-farmácias | 31 |
| 5. Sistema informático | 31 |
| 6. Informação e documentação científica | 32 |
| 7. Medicamentos e outros produtos de saúde | 34 |
| 7.1 Definição e conceitos | 34 |
| 7.2 Medicamentos e outros produtos de saúde disponíveis na FN | 34 |
| 8. Gestão da Farmácia | 35 |
| 8.1 Gestão de recursos humanos | 35 |
| 8.2 Aprovisionamento e armazenamento | 35 |
| 8.3 Controlo dos prazos de validade | 42 |
| 8.4 Devoluções..... | 42 |
| 8.5 Processamento de receituário e faturação | 43 |
| 8.6 Conceitos relacionados com a gestão da Farmácia | 45 |
| 9. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento | 46 |
| 9.1 Princípios éticos | 46 |
| 9.2 Comunicação com o utente..... | 46 |
| 9.3 Informações importantes prestadas aos utentes..... | 47 |
| 9.4 Medidas não farmacológicas..... | 48 |
| 9.5 Farmacovigilância | 49 |
| 9.6 Valormed..... | 50 |
| 10. Dispensa de medicamentos | 50 |
| 10.1 Dispensa de MSRM mediante prescrição médica | 51 |
| 10.1.1 Validação de receituário | 52 |
| 10.2 Dispensa de genéricos e enquadramento legal..... | 52 |
| 10.3 Dispensa de MEP | 53 |
| 10.4 Dispensa de produtos seguindo um protocolo | 54 |
| 10.5 Comparticipações | 55 |
| 10.5.1 Comparticipações especiais | 55 |
| 10.6 Dispensa de MNSRM | 57 |
| 10.6.1 Consequências da automedicação..... | 57 |
| 10.7 Dispensa e aconselhamento de outros produtos de saúde | 58 |
| 10.7.1 Produtos de dermofarmácia, higiene e cosmética | 58 |
| 10.7.2 Produtos dietéticos infantis | 58 |
| 10.7.3 Produtos dietéticos de alimentação especial | 59 |
| 10.7.4 Suplementos alimentares e fitoterapia..... | 59 |
| 10.8 Medicamentos de uso veterinário | 59 |
| 10.9 Dispositivos médicos | 60 |
| 11. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia | 60 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| 11.1 | Determinação de parâmetros antropométricos | 61 |
| 11.2 | Medição da Pressão Arterial | 62 |
| 11.3 | Medição de Glicémia Capilar | 63 |
| 12. | Conclusão | 66 |
| 13. | Bibliografia..... | 67 |
| Capítulo II | | 71 |
| 1. | Enquadramento teórico..... | 72 |
| 1.1 | Definição e conceitos | 72 |
| 1.2 | Epidemiologia de <i>DILI</i> | 73 |
| 1.3 | Classificação de <i>DILI</i> | 74 |
| 1.4 | Classificação laboratorial de lesão hepática..... | 75 |
| 1.5 | Fatores de risco para hepatotoxicidade | 77 |
| 1.6 | Papel do fígado e metabolização hepática | 78 |
| 1.7 | Mecanismos de lesão hepática | 80 |
| 1.8 | Diagnóstico de <i>DILI</i> | 81 |
| 1.9 | Enquadramento do Centro Hospitalar Cova da Beira..... | 83 |
| 2. | Objetivos e seleção do tema..... | 84 |
| 3. | Material e Métodos | 84 |
| 3.1 | Tipo de estudo e seleção da população | 84 |
| 3.2 | Procedimento | 85 |
| 3.3 | Recolha de dados | 85 |
| 3.4 | Análise dos Dados..... | 86 |
| 4. | Resultados e discussão | 87 |
| 4.1 | Caracterização da amostra | 87 |
| 4.2 | Identificação e caracterização dos principais fármacos envolvidos | 91 |
| 4.2.1 | Identificação e caracterização dos antibióticos | 92 |
| 4.2.2 | Identificação e caracterização dos AINEs..... | 93 |
| 4.2.3 | Caraterização do paracetamol | 94 |
| 4.2.4 | Produtos naturais/suplementos alimentares | 95 |
| 4.3 | <i>Case Report</i> | 97 |
| 5. | Limitações do estudo..... | 104 |
| 6. | Conclusão | 105 |
| 7. | Bibliografia..... | 107 |
| ANEXOS | | 110 |

Lista de Figuras

Relatório de Estágio

Figura 1 - Esquema representativo do processo de encomenda

Figura 2 - Logotipo da Valormed

Figura 3 - Quadro de registo de psicotrópico gerado pelo *Sifarma 2000*

Figura 4 - Aparelho de medição da glicémia disponível na FN

Figura 5 - Aparelho de medição do colesterol total e triglicéridos disponível na FN

Figura 6 - Medicamento manipulado realizado durante o meu estágio na FN

Figura 7 - Fotografia da FN (Moinhos da Barosa - Leiria)

Dissertação de Mestrado:

Figura 1 - Lesão hepática metabólica

Figura 2 - Localização do Centro Hospitalar Cova da Beira

Figura 3 - Esquema representativo da seleção da população em estudo

Lista de Tabelas

Relatório de Estágio:

- Tabela 1 - Patologias, medidas farmacológicas e não farmacológicas
- Tabela 2 - Portarias e despachos de participações especiais
- Tabela 3 - Programas de apoio especial que deixaram de estar em vigor
- Tabela 4 - Valores de referência para o IMC
- Tabela 5 - Valores de referência para a PA
- Tabela 6 - Valores de referência para a glicemia
- Tabela 7 - Valores de referência para o colesterol total e triglicéridos

Dissertação de Mestrado:

- Tabela 1 - Classificação laboratorial da hepatotoxicidade
- Tabela 2 - Padrões de lesão hepática
- Tabela 3 - Fatores de risco para hepatotoxicidade
- Tabela 4 - Polimorfismos enzimáticos
- Tabela 5 - Estratégia de codificação ICD-9 e amostra populacional obtida em estudo
- Tabela 6 - Resultados globais obtidos no presente estudo
- Tabela 7 - Plantas medicinais e hepatotoxicidade associada
- Tabela 8 - Valores relativos às transaminases (caso clínico 1)
- Tabela 9 - Valores relativos às transaminases (caso clínico 2)
- Tabela 10 - Valores relativos às transaminases (caso clínico 3)
- Tabela 11 - Valores relativos às transaminases (caso clínico 4)

Lista de Gráficos

Dissertação de Mestrado:

Gráfico 1 - Distribuição populacional da amostra em estudo relativamente ao género

Gráfico 2 - N.º de casos registados de *DILI* por diagnósticos

Gráfico 3 - N.º de casos de *DILI* observados nos três grupos etários

Gráfico 4 - Percentagem de casos de *DILI* nos três grupos etários

Gráfico 5 - Percentagem geral de casos de *DILI* registados nos três grupos em estudo

Gráfico 6 - Principais fármacos responsáveis por iatrogenia medicamentosa no decorrente estudo

Gráfico 7 - Representação percentual dos principais antibióticos responsáveis por *DILI*

Gráfico 8 - Representação percentual dos principais AINEs predisponentes de *DILI*

Lista de Acrónimos

| | |
|---------|--|
| ADM | Assistência na Doença aos Militares das Forças Armadas |
| ADME | Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção |
| AINES | Anti-inflamatórios não esteroides |
| ALT | Alanina aminotransferase |
| ANF | Associação Nacional das Farmácias |
| ARS | Administração Regional de Saúde |
| AST | Aspartato aminotransferase |
| CCF | Centro de Conferências de Faturas |
| CDI | Centros de Documentação e Informação |
| CEDIME | Centro de Documentação e Informação de Medicamentos |
| CEFAR | Centro de Estudos e Avaliação em Saúde |
| CETMED | Centro de Estudos do Medicamento |
| CHCB | Centro Hospitalar Cova da Beira |
| CHMP | Comité de Medicamentos de Uso Humano |
| CIM | Centro de Informação de Medicamentos |
| CIOMS | Council for International Organizations of Medical Sciences |
| DILI | Drug induced liver injury |
| DILIN | Drug-Induced Liver Injury Network |
| DM | Dispositivo médico |
| DT | Diretora técnica |
| EMA | Agência Europeia do Medicamento |
| FA | Fosfatase alcalina |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FN | Farmácia Nova |
| FP | Farmacopeia Portuguesa |
| GEPI | Gabinete de Estatística, Planeamento e Informação |
| GGT | Gama -glutamil transpeptidase |
| IMC | Índice de massa corporal |
| IVA | Imposto sobre o valor acrescentado |
| IRC | Imposto sobre o rendimento das pessoas coletivas |
| IRS | Imposto sobre o rendimento de pessoas singulares |
| LEF | Laboratório de Estudos Farmacêuticos |
| MEP | Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos |
| MNSRM | Medicamentos não sujeitos a receita médica |
| MP | Matérias-primas |
| MUV | Medicamentos de Uso Veterinário |
| NAPQI | N-acetil-p-benzoquinona |
| OF | Ordem dos Farmacêuticos |
| PA | Pressão arterial |
| PRM | Problemas relacionados com medicamentos |
| PVP | Preço de venda ao público |
| RCM | Resumo das Características do Medicamento |
| SNS | Sistema Nacional de Saúde |
| RAM | Reações adversas medicamentosas |
| SAM | Serviço de Apoio Médico |
| SAD-PSP | Sistema de Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública |
| SAD-GNR | Sistema de Assistência na Doença da Guarda Nacional Republicana |
| SU | Serviço de Urgências |
| TDT | Técnica de diagnóstico e terapêutica |

Capítulo I

Relatório de estágio de Farmácia

Comunitária: Farmácia Nova, Barosa

1. Introdução

Foi longa a minha caminhada académica, e eis que chega o momento em que todos os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo destes cinco anos passam à prática. É altura de conhecer o dia-a-dia da farmácia de oficina, a verdadeira realidade enquanto especialista do medicamento e agente de saúde pública [1].

A farmácia comunitária tem um papel extremamente importante na promoção e prestação de cuidados de saúde à comunidade através da dispensa e do aconselhamento adequado de medicamentos, colocando em prática o conceito de farmacovigilância e permitindo desta forma o uso racional dos mesmos [1].

A farmácia é portanto mais que um local de dispensa de medicamentos, um local no qual os farmacêuticos devem assumir uma posição de responsabilidade, cumprindo os seus deveres enquanto profissionais de saúde para assim honrar a confiança depositada pelos seus utentes [1].

Na Farmácia Nova (FN) este mútuo compromisso é presença assídua todos os dias.

O meu estágio decorreu na FN, no distrito de Leiria, de 4 de fevereiro a 13 de junho de 2013, no seio de uma equipa extraordinariamente competente, com profissionais extremamente responsáveis e sempre preocupados com o bem-estar dos seus utentes. A equipa disponibilizou-se incansavelmente para responder a todas as questões, dúvidas e incertezas que possui ao longo desta aprendizagem.

Este relatório foi escrito com o intuito de descrever toda a organização e atividades diárias que acompanhei, caracterizando a importância da farmácia comunitária e do farmacêutico, tendo por base as Boas Práticas de Farmácia Comunitária [1] e toda a legislação atualmente em vigor.

2. Organização da Farmácia

Sendo a farmácia um local promotor de saúde pública, necessita de instalações, equipamentos e fontes de informação adequadas para que os farmacêuticos e os demais funcionários possam realizar as suas funções pertinentemente. Estes recursos permitem que sejam prestados cuidados de saúde com elevada diferenciação científica, proporcionando uma elevada qualidade no serviço à comunidade [1].

2.1 Localização da Farmácia

A FN situa-se na Barosa, uma pequena freguesia pertencente ao distrito de Leiria. Apesar da sua localização e de abranger essencialmente uma área habitacional, na FN existe uma grande heterogeneidade de utentes, o que proporcionou uma dinâmica interessante ao meu estágio, colocando-me em distintas situações que enriqueceram a minha aprendizagem.

2.2 Horário de funcionamento

A FN encontra-se aberta ao público de segunda à sexta-feira das 9h às 20h, sem interrupção para almoço, e ao sábado das 9h às 13h. A FN encontra-se também em regime de disponibilidade.

2.3 Caracterização exterior

Exteriormente a farmácia encontra-se bem localizada, visível, identificada com uma cruz verde (símbolo das Farmácias Portuguesas) e possuindo um grande parque de estacionamento, o que facilita o acesso à mesma.

A FN está identificada com o nome e respetiva Direção Técnica, tal como regulamentado no Decreto - Lei (DL) n.º 307/2007, de 31 de agosto [2], apresentando ainda, junto à porta de entrada, informação relativa ao horário de funcionamento e contactos.

2.4 Caracterização interior

As áreas funcionais das farmácias comunitárias estão regulamentadas pelo anexo I da Deliberação n.º 2473/2007, de 28 de Novembro [3] sendo que, de uma forma geral, a FN dispõe das seguintes divisões:

2.4.1 Área de atendimento ao público - espaço amplo, bem iluminado e acolhedor. Possui um balcão de atendimento com três terminais. Cada terminal possui uma caixa registadora devidamente equipada, existindo ainda um terminal multibanco.

Este local dispõe de uma balança eletrónica que dá a informação do peso, altura e índice de massa corporal (IMC) e uma máquina de medição da pressão arterial (PA).

Existem ainda sofás para que os utentes se possam sentar enquanto aguardam a sua vez, assim como uma zona lúdica com jogos e brinquedos para que as crianças, que muitas vezes acompanham os pais, se possam sentir confortáveis. Esta zona encontra-se precisamente junto aos dispositivos e gamas infantis - puericultura e gravidez/aleitamento. Seguem-se outras áreas com produtos capilares, higiene oral, complexos vitamínicos, produtos sazonais, solares, medicina familiar, fitoterapia, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) (analgésicos, antipiréticos, pastilhas para a garganta, anti-alérgicos), entre outros. A dermocosmética é uma área de interesse e por isso é também abundante na farmácia comunitária na qual os produtos se encontram dispostos em lineares (normalmente em prateleiras orientadas por marcas e entre estas pelas variadas finalidades a que se destinam):

as marcas mais referenciáveis encontram-se em zonas mais frias;

os produtos sazonais e/ou com publicidade apoiadas pelos *media* estão expostas em zonas quentes, em lineares mais próximos da zona do balcão ou com um maior acesso por parte dos utentes.

Para além desta panóplia de bens expostos existem outros, armazenados em gavetas por de trás do balcão e de fácil acesso. Entre eles encontram-se dispositivos médicos tal como: pensos, compressas, material de colheita, bolsas de urina, termómetros, amostras de produtos, entre

outros. Materiais como álcool, acetona, sulfatos, água destilada, residem analogamente na zona interior do balcão.

Os serviços farmacêuticos prestados pela farmácia encontram-se visíveis e acompanhados do respetivo preço.

Neste local está também presente uma placa com identificação da farmácia, nome e Direção Técnica, com o respetivo alvará, bem como a informação de existência de livro de reclamações [1].

2.4.2 Área de receção de encomendas: equipada com um computador, ligado a um leitor ótico e uma impressora de código de barras. Nesta zona existem vários armários nos quais podemos encontrar a faturação relativa às encomendas realizadas aos diferentes laboratórios e/ou armazenistas, sendo igualmente a zona onde são conferidas as faturas com os respetivos produtos farmacêuticos.

Associado a este terminal, e a todos os outros, existe uma impressora de serviço.

2.4.3 Área de armazenamento - local onde é possível aceder aos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), que se encontram num armário de grande dimensão organizados por princípio ativo, por ordem alfabética dos mesmos e por dosagem (da menor para a maior dosagem). Alguns suplementos alimentares, xaropes, pós, supositórios, soluções cutâneas, e alimentação parentérica ou outro tipo de alimentação especial encontram-se igualmente neste local. Os produtos abrangidos pelo protocolo da Diabetes Mellitus, como tiras e lancetas, encontram-se numa das gavetas deste armário, de certo modo separados dos restantes medicamentos, facilitando o seu acesso. Os colírios e pomadas oftálmicas estão também organizados por ordem alfabética num outro armário, na mesma área. Junto a esta zona encontram-se as pomadas, cremes, ampolas, injetáveis, produtos vaginais, veterinários e de incontinência. As compressas esterilizadas, algodão, cotonetes e outros produtos dessa natureza residem igualmente neste espaço. Esta zona está relativamente próxima do balcão o que facilita o atendimento.

Existe ainda um frigorífico para armazenar os medicamentos que exigem condições especiais de conservação (2 a 8° C), como são exemplos as vacinas, insulinas, alguns colírios, vitaminas, entre outros.

O controlo de temperaturas na zona de armazenamento é efetuado por um termohigrómetro de ambiente e no frigorífico reside um outro termohigrómetro calibrado para o efeito.

2.4.4 Laboratório - local onde se encontram todas as condições para a preparação de manipulados e de xaropes, por exemplo. O laboratório possui uma bancada, zona de lavagem e vários armários que abarcam todo o material inerente ao mesmo: balança, tamises, pipetas, funis de vidro, almofarizes de vidro e porcelana, cápsulas de porcelana, espátulas metálicas e não metálicas, provetas e pipetas graduadas, termómetros, banho de água termostaticado, vidros de relógio, alcoómetro, matrizes de várias capacidades, papel de filtro, papel indicador de pH universal, pedra mármore para preparação de pomadas e tamises com diferentes aberturas de

malha. O material, regulamentado segundo a Deliberação 1500/2004, de 7 de dezembro [4], encontra-se devidamente acondicionado e identificado.

Embora a preparação de manipulados seja uma prática pouco comum na FN existem todas as condições para a concretizar, caso seja necessário. Para o efeito e para que haja um melhor controlo existe um registo de movimento de matérias-primas, Formulário Galénico Nacional Português e um regime geral de preços de manipulados.

Na *seção 11* pormenorizarei este assunto, sobretudo no que se refere à preparação de manipulados.

2.4.5 Armazém - zona de arrumação destinada a *stocks* de maiores dimensões. Permite arrumar produtos mais volumosos como material ortopédico, sacos para os utentes, dossiers de arquivo, expositores das gamas de produtos, entre outros.

2.4.6 Escritório/Gabinete técnico - local privilegiado para o trabalho administrativo e burocrático. Este local pertence portanto à diretora técnica (DT) e proprietária da farmácia. É também o local privilegiado para a realização de reuniões.

2.4.7 Gabinete de atendimento personalizado - a FN possui dois gabinetes de atendimento personalizado que oferecem uma maior privacidade aos utentes. Um deles destina-se essencialmente à determinação de parâmetros bioquímicos: medição da glicémia e colesterol. O outro, maior, é onde se efetuam as pesagens de bebés, onde se administram vacinas e injeções, e onde por vezes se realizam programas ou serviços pontuais.

2.4.8 Instalações sanitárias - existem duas casas de banho destinadas ao uso do pessoal e dos utentes.

Todas as áreas estão adequadamente iluminadas e ventiladas, especialmente as áreas onde se encontram armazenados os medicamentos.

2.5 Legislação na farmácia comunitária

A profissão farmacêutica encontra-se devidamente orientada por normas jurídicas e deontológicas. A regulação da atividade farmacêutica está a cargo da Ordem dos Farmacêuticos (OF) [5] e do INFARMED [6].

INFARMED, I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP. Tem como função principal garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos e produtos de saúde, prevenindo os riscos da sua utilização e garantindo deste modo os mais elevados padrões de saúde pública e a defesa dos interesses do consumidor.

Ordem dos Farmacêuticos (OF) - Órgão defensor da classe farmacêutica que funciona como mecanismo de auto-regulação. Exerce ações disciplinares sobre os seus inscritos caso sejam

violados os deveres ou normas imperativas relacionadas com o ato farmacêutico, nomeadamente nos domínios da ética e da deontologia profissional.

Associação Nacional das Farmácia (ANF) - Entidade que tem como missão a defesa dos interesses morais, profissionais e económicos dos proprietários de farmácia; zelando pela qualidade dos serviços prestados pelas farmácias à população, enquanto instituições de saúde integradas no Sistema Nacional de Saúde (SNS) [7].

3. Recursos humanos

O quadro técnico da FN é composto por duas farmacêuticas, pela DT e por uma farmacêutica substituta, uma técnica de diagnóstico e terapêutica (TDT) e uma auxiliar de limpeza.

Os profissionais farmacêuticos devem proporcionar aos seus utentes um tratamento com qualidade, eficácia e segurança, promovendo um aconselhamento racional e uma monitorização adequada da terapêutica respeitando sempre os princípios do código deontológico [1]. As funções dos farmacêuticos vão desde o atendimento e aconselhamento, à preparação e validação de manipulados, contacto com outros profissionais de saúde e Centros de Documentação e Informação (CDI), verificação de receituário, controlo de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) e gestão dos produtos farmacêuticos.

O DT, e segundo o artigo 21º do DL 307/2007 [2], tem normalmente um maior encargo, tendo de planear, dirigir e coordenar a execução de todas as tarefas inerentes ao desenvolvimento da atividade farmacêutica, bem como assumir a responsabilidade pela execução de todos os atos farmacêuticos. O DT é também o responsável por assegurar todas as condições de higiene e segurança, zelando para que a restante equipa o faça igualmente. Deve, ainda, confirmar que a farmácia dispõe de aprovisionamento suficiente de medicamentos; verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica e assegurar o cumprimento do “Regime jurídico das farmácias de oficina” [1,2].

A receção e envio de encomendas aos fornecedores, controlo de prazos de validade e a arrumação de medicamentos são normalmente funções executadas pelos TDT, embora na FN possam ser elaboradas por qualquer membro da equipa - TDT, DT ou farmacêutica adjunta - não sendo as tarefas impreterivelmente estanques. Contudo a conferência de receituário e administração de vacinas são, por exemplo, funções apenas realizadas pelas farmacêuticas.

Propriedade e Direção técnica:

Maria de Lurdes Pombo

Farmacêutica Adjunta:

Carolina Santos

Ajudante Técnico:

Carina Costa

Auxiliar de Limpeza:

Goreti Carreira

4. Relação inter-farmácias

A FN tem uma relação de cooperação com várias farmácias vizinhas de modo a facilitar a cedência temporária, não só de medicamentos mas também de outros produtos de saúde, caso se verifique uma falta momentânea no *stock* da farmácia e na qual não há possibilidade de reposição pelo fornecedor principal. Este intercâmbio é recíproco e surge portanto como uma mais-valia para ambas as partes envolvidas.

5. Sistema informático

Os recursos informáticos de uma farmácia constituem um instrumento imprescindível nas atividades diárias, auxiliando tanto em aspetos burocráticos, como técnico-científicos e de gestão. Facilitam a prestação de um melhor serviço aos utentes e aos funcionários, economizando tempo, permitindo um melhor rigor e uma diminuição dos erros graças à sistematização dos processos que ocorrem no quotidiano da farmácia:

- realização e receção de encomendas;
- execução de vendas;
- gestão de *stocks*;
- registo de utentes;
- controlo dos prazos de validade;
- atualização dos preços e outros parâmetros;
- permite a existência de uma base de dados de todos os produtos disponíveis na farmácia e no país;
- faturação mensal e processamento do receituário;
- balanço dos produtos vendidos e adquiridos;
- análise da frequência de vendas e rotação dos produtos;
- gestão de vendas de cada operador e total diário;
- consulta de informação generalizada acerca dos medicamentos;
- entre muitas outras funcionalidades.

Na área de recepção de encomendas encontra-se o servidor e o terminal principal, ligado a outros três terminais, que se encontram na zona de atendimento. Todos os computadores que possuem o *software Sifarma 2000*, sistema informático utilizado na FN, estão ligados a um leitor ótico e a uma impressora fiscal.

O *Sifarma 2000* tem um papel extremamente importante em todas as tarefas relacionadas com a gestão de recepção e devoluções de encomendas bem como com o atendimento. Este sistema fornece alertas importantes sobre interações medicamentosas, classificando-as consoante a sua maior ou menor gravidade, o que auxilia bastante o farmacêutico no ato da dispensa.

O acesso à informação presente no *Sifarma* está apenas disponível para funcionários e colaboradores da FN, assegurando a confidencialidade dos dados e a segurança da informação. Para tal cada operador possui uma letra e um código de identificação. Esta identificação permite também que cada operador possa, consultando as vendas no final do dia, verificar a existência de eventuais erros cometidos para assim proceder à sua correção.

Para que toda a informação presente no sistema seja devidamente salvaguardada são realizadas, ao fim de cada dia e de cada semana, cópias de segurança; as quais tive oportunidade de presenciar.

O *software* é periodicamente atualizado, sendo esta atualização de extrema importância devido à introdução de novas informações, melhorando as funcionalidades do sistema.

Além do programa informático *Sifarma 2000* os computadores possuem ligação à internet para facilitar a pesquisa e uma consulta rápida de conteúdos relacionados com a prática farmacêutica, como a consulta de circulares do INFARMED, ou relacionados com o aconselhamento farmacêutico, como a consulta de Resumo das Características do Medicamento (RCM).

6. Informação e documentação científica

A incessante evolução da ciência impulsiona os profissionais de saúde a uma atualização contínua para assim prevenir quaisquer situações que possam surgir. A evolução e o acesso à informação são uma realidade do século em que vivemos, pelo que o farmacêutico depara-se hoje, mais do que nunca, com utentes informados e preocupados com aspetos relacionados com a saúde. Por esse motivo, e porque existe uma constante introdução de medicamentos no mercado, a profissão farmacêutica exige uma permanente aquisição de conhecimentos. É necessário esclarecer adequadamente as dúvidas dos utentes e eventualmente prevenir, identificar e corrigir problemas decorrentes da terapêutica.

As novas informações em saúde são extraordinariamente impetuosas e vastas, sofrem contínuas alterações e provêm de imensas fontes as quais o farmacêutico tem que ter a capacidade de filtrar para assim melhor satisfazer as suas necessidades. A credibilidade das informações que obtém e transmite aos utentes é imprescindível.

A maior parte dessas informações deve estar disponível na biblioteca da farmácia, quer para consulta rápida, quer para estudo aprofundado. Assim, a biblioteca da FN contempla:

- Prontuário Terapêutico;

- Farmacopeia Portuguesa VIII e os respetivos anexos;
- Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos;
- Formulário Galénico Português;
- Mapa Terapêutico;
- Direito Farmacêutico;
- Boas Práticas de Farmácia;
- Circulares Técnicas Legislativas Institucionais;
- Índice Nacional Terapêutico;
- Prontuário Terapêutico Veterinário;
- *Simposium* Terapêutico;
- Manual Index Merk
- Dicionário Médico João Alves Falcato
- Homeopatia e Aconselhamento Farmacêutico
- Guia Prático de Diagnóstico Terapêutico Climepsi (volume 1 e 2)
- Guia Prático de Análises Clínicas
- Livro de Medicina Integrativa.

Esta bibliografia permite a obtenção de informação sobre indicações, contraindicações, interações, posologias e precauções dos medicamentos em geral [1], bem como a aquisição de conhecimentos relativamente a matérias-primas (MP) e produção de manipulados, legislação intrínseca à farmácia comunitária, entre outros assuntos.

Por forma a proporcionar aos farmacêuticos informação sobre os medicamentos e a sua utilização, de forma rápida e objetiva, foram criados centros de documentação e informação, ajudando na tomada de decisões. Ao dispor dos farmacêuticos encontram-se então os seguintes centros de informação e documentação:

- Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR);
- Centro de Estudos do Medicamento (CETMED);
- Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME);
- Centro de Informação de Medicamentos (CIM);
- Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF).

Para além desta panóplia bibliográfica existe a possibilidade do acesso a publicações periódicas e a plataformas fidedignas para informação médica via internet.

No que compete à gestão de qualidade, existe um manual de qualidade e registo da gestão de equipamentos, procedimentos técnicos, sistema informático e condições ambientais.

7. Medicamentos e outros produtos de saúde

7.1 Definição e conceitos

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto [8] define-se:

Medicamento como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”;

Medicamento genérico como “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”;

Substâncias Psicotrópica como “substâncias que, atuando a nível central, apresentam propriedades sedativas, narcóticas e “euforizantes”, podendo originar dependência e conduzir à toxicomania. Os efeitos farmacológicos peculiares destas substâncias impõem a necessidade de uma legislação especial para as mesmas”. A prescrição, distribuição e cedência destas substâncias estão regulamentadas pelo Decreto-Lei nº 15/93, de 23 de janeiro [9].

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

Fórmula magistral como “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”.

7.2 Medicamentos e outros produtos de saúde disponíveis na FN

Na FN estão disponíveis medicamentos éticos, psicotrópicos e estupefacientes, preparações oficiais e magistrais, medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos, produtos fitoterapêuticos, produtos para alimentação especial e dietéticos, produtos cosméticos e dermofarmacêuticos, dispositivos médicos e medicamentos e/ou produtos de uso veterinário.

Na *secção 9* do presente relatório serão relatados com maior pormenor todos os produtos presentes na FN.

8. Gestão da Farmácia

A Farmácia é um espaço de saúde pública por excelência, contudo possui também uma vertente comercial a qual impulsiona o farmacêutico a possuir alguns conhecimentos de gestão.

8.1 Gestão de recursos humanos

O bom funcionamento da farmácia é resultado de imensos fatores. Um deles, e dos mais importantes, prende-se com a boa relação entre a equipa de trabalho, proporcionando consequentemente uma boa relação com os utentes para assim melhor satisfazer as suas necessidades.

O DT como líder deve ter a capacidade de inculcar aos restantes profissionais o sentido de responsabilidade e de cooperação entre a equipa. Deve ser perspicaz e ter capacidade de tomar decisões, não descartando a opinião e ideias da restante equipa, sabendo por isso ouvir, apoiando e participando no trabalho conjunto para saudavelmente atingir a produtividade desejada. A restante equipa deve cooperar e confiar nas tomadas de decisão do DT. Deste modo estarão, à partida, criadas todas as condições para garantir a motivação e a satisfação necessária de todos os profissionais envolvidos, para assim satisfazer, da melhor forma, a qualidade do serviço prestado pela farmácia.

A DT da FN possui justamente a postura de líder necessária à sua condição, sempre com uma atitude recetiva a todas as propostas dadas pela restante equipa, e esta última atua de igual modo de forma ativa correspondendo às expectativas delineadas pela DT para, em conjunto, se atingirem todos os objetivos estipulados.

8.2 Aprovisionamento e armazenamento

Aprovisionamento:

O aprovisionamento diz respeito ao conjunto de procedimentos técnicos e comerciais que possibilitam à farmácia ter disponível uma vasta quantidade de produtos farmacêuticos, conduzindo ao bom funcionamento da mesma.

Mediante o consumo diário ou sazonal, cada medicamento ou produto farmacêutico tem, na ficha informática do produto, estabelecido um nível mínimo e um nível máximo de *stock* existente a nível da farmácia. Estes níveis permitem evitar ruturas de *stock* assegurando simultaneamente que não haja desperdício de medicamentos não vendidos.

Sempre que é atingido o nível mínimo o programa faz uma proposta de encomenda que é analisada para posterior envio aos fornecedores. A encomenda deve ser feita na quantidade necessária para atingir o *stock* máximo pré-definido. Devido às limitações físicas, económicas e para uma correta gestão dos prazos de validade, a maioria dos produtos é encomendado mediante as necessidades diárias.

A gestão dos *stocks* é por isso de extrema importância permitindo uma rotação constante dos produtos, evitando que haja uma acumulação excessiva dos mesmos e por conseguinte evita a

imobilização de capital. Esta atividade não é estática, pelo que quem avalia a encomenda deve ter o discernimento de estudar e adaptar as necessidades dos produtos aos consumos verificados (através da observação do histórico de vendas disponível no *Sifarma 2000*). No caso de produtos sazonais, em que existe uma adequada previsão da saída dos mesmos, as unidades adquiridas podem ser superiores ao *stock* máximo pré-definido, por exemplo. Por outro lado, os produtos que começam a cair em desuso podem e devem ser retirados, mesmo havendo proposta de encomenda pelo programa informático.

Esta gestão deve ser ponderada, tendo sempre em conta fatores como:

- necessidades dos utentes que frequentam a farmácia e a distinta medicação que possuem;
- época do ano e período do mês;
- hábitos de prescrição dos médicos da zona;
- localização da farmácia;
- publicidade pelos meios de comunicação relativamente e determinados produtos;
- condições de pagamento aos fornecedores;
- capacidade de armazenamento da farmácia;
- existência de stock armazenado;
- fundo de maneio da farmácia.

O uso de um programa informático, neste caso o *Sifarma 2000*, auxilia todo o processo de aprisionamento tornando esta tarefa mais fácil e rápida, contribuindo para um melhor desempenho e dinâmica da farmácia.

Durante o meu estágio tive oportunidade de criar várias fichas de produtos assim como de realizar e rececionar várias encomendas (primeiramente sob supervisão e algumas semanas depois autonomamente).

O processo de aprisionamento compreende *várias etapas*:

- I. *Seleção de fornecedores/Aquisição*
- II. *Realização de encomendas*
- III. *Receção e conferência de encomendas*
- IV. *Marcação de preços*

I. *Seleção de fornecedores/Aquisição*

A aquisição de produtos farmacêuticos inicia-se com a realização de uma encomenda normalmente gerada a um armazém/cooperativa ou diretamente a um laboratório. Os maiores fornecedores são normalmente armazenistas pelo facto de conseguirem proporcionar uma resposta mais rápida e satisfazer as necessidades da farmácia numa melhor forma, com preços

normalmente mais competitivos. Para além disso o pagamento não necessita de ser imediato, o que se apresenta como outra vantagem.

No entanto existem exceções. Por vezes a aquisição de produtos diretamente aos laboratórios pode ser preferível quando se tratam de grandes encomendas, por possuírem eventualmente um maior desconto ou condição; ou quando existem produtos rateados ou esgotados (o Ovestin®, ADT®, Avamys®, Cosopt®, Cerazette® (3x21), entre outros, foram alguns dos exemplos decorridos durante o meu estágio), visto haver maior probabilidade consecução por parte dos laboratórios.

Deste modo podem ser inumerados vários fatores que auxiliam na tomada de decisão no que diz respeito à escolha de um fornecedor:

- capacidade de controlo dos processos e qualidade;
- tipo de produtos fornecidos;
- tempo de atuação no mercado;
- qualificações, experiência dos recursos humanos e número de trabalhadores;
- reputação;
- áreas de especialização da empresa;
- bónus ou condições oferecidos;
- condições de pagamento;
- flexibilidade das entregas;
- ética profissional.

O fornecedor principal da FN é a Codifar, seguida da Cooprofar. Para além destes por vezes recorre-se à Alliance Healthcare e à Plural. Na FN prevalece portanto a requisição feita aos armazenistas não descartando aquisição direta a laboratórios, especialmente de MNSRM e de medicamentos genéricos.

II. Realização de encomendas

O *Sifarma 2000* tem uma opção de *Gestão de Encomendas* que nos permite criar encomendas manuais ou diárias. Quando há necessidade de encomendar algo pontualmente, seja por ser um fármaco distinto do *stock* habitual da farmácia ou pelo fato do fornecedor principal não o possuir (ter vindo eventualmente o medicamento em falta), recorre-se à opção de realização de encomendas manuais.

Contudo existem fármacos que são necessários diariamente e que por isso todos os dias devem chegar à farmácia através do seu fornecedor principal. Ora, para que haja dinâmica neste processo é necessário que na ficha de cada produto se programe um *stock* mínimo e máximo para assim o colocar como proposta de encomenda, assim que este se encontre em baixa. O ponto de encomenda irá ser tanto maior quanto maior for a rotação do produto em causa (evitando ruturas

de stock) e tanto menor quanto menor a sua expressão de vendas (evitando imobilização de capital). Este ponto de encomenda pode ser alterado de acordo com as necessidades da farmácia.

Existe também a opção de criar encomendas tipo, que são realizadas normalmente para produtos sazonais correspondendo a um período delineado e limitado no tempo.

Nesta etapa - realização de encomendas - é importante verificar individualmente o historial de vendas do produto em voga, a sazonalidade do mesmo, serviços da farmácia, eventuais ruturas de *stock* dos armazenistas, preço e bonificações mais vantajosas. Podem eventualmente nesta fase serem incluídos outros produtos que não estariam propostos à partida para encomenda.

Uma vez terminada e aprovada deve proceder-se à sua transmissão, geralmente *via modem*, ao fornecedor correspondente. Automaticamente a encomenda criada e enviada transita do menu *Gestão de Encomendas* para *Receção de Encomendas*.

Muitas vezes também existe necessidade de encomendar produtos via telefone, nomeadamente quando os produtos se encontram sujeitos a rateio.

III. Receção e conferência de Encomendas

À FN chegam diariamente duas encomendas de manhã e outras duas de tarde, dos seus fornecedores principais - Codifar e Cooprofar. Podem, no entanto, e como já referido, serem entregues encomendas de fornecedores alternativos. Os produtos encomendados chegam em contentores de plástico, caixas de cartão ou num acondicionamento especial (quando se tratam de produtos que requerem condições especiais de conservação - necessidade de frio, por exemplo). Todos eles são acompanhados da respetiva fatura em duplicado, na qual constam:

- identificação do fornecedor (nome, morada e número de contribuinte);
- número da guia de remessa ou n.º de fatura;
- identificação da farmácia destinatária (nome, morada e número de contribuinte);
- data, hora e local da descarga,
- descrição individualizada do produto (código nacional do produto, nome comercial, quantidade pretendida e quantidade enviada, n.º do contentor que detém o produto, forma farmacêutica, dosagem, preço de custo unitário, valor de IVA, bónus/descontos efetuados e preço de venda ao público (PVP), exceto nos produtos de venda livre cujo PVP é definido pela própria farmácia);
- número de linhas e total de caixas aviadas;
- justificação pelo não fornecimento de um produto (esgotado, retirado, sujeito a rateio ou descontinuado);
- custo total da encomenda.

Quando estão presentes produtos medicamentosos pertencentes ao grupo dos MEP vêm normalmente acondicionados numa caixa à parte ou num saco, dentro do contentor, para que

mais facilmente possam ser distinguidos dos restantes. As benzodiazepinas e os MEP são acompanhados da respetiva guia de requisição em duplicado com a assinatura do DT responsável pelo envio. Uma das vias deve ser assinada e carimbada pelo DT da farmácia comprovando, ao fornecedor, a sua entrega.

As MP, por sua vez, devem chegar à farmácia acompanhadas do Boletim de Análise e Ficha de Segurança, para garantir que cumpre as exigências da respetiva monografia certificando a sua segurança [10].

Logo após a chegada das encomendas estas devem ser previamente verificadas garantindo efetivamente o seu destino. Se a encomenda tiver outro endereço deve informar-se o fornecedor para assim se regularizar a situação o mais rapidamente possível.

Durante a conferência de encomendas deparamo-nos com imensos problemas que devem ser expostos e reclamados aos fornecedores. Uma devolução é sempre uma situação aborrecida pela burocracia inerente à mesma, porém é uma necessidade urgente, que deve ser feita através da realização de uma nota de devolução.

Se não existirem à partida irregularidades dá-se início à receção de encomendas propriamente dita. O primeiro passo será procurar a encomenda no menu *Receção de Encomendas*. Após a identificação do número, data e do valor total da fatura, inicia-se a leitura ótica dos produtos individualmente. Nesta fase é essencial conferir as quantidades, as validades, preços (PVP impresso na cartonagem e preço unitário) e bonificações ou bónus acordados. Os PVPs dos MSRM são definidos oficialmente com margem de lucro fixa (anexo 3) para qualquer farmácia, pelo que o preço da cartonagem deve coincidir com o preço estipulado [8]. Devido às grandes oscilações no preço dos medicamentos é fundamental confirmar que o PVP impresso na cartonagem não é inferior ao preço cobrado ao utente e vice-versa.

Nos MNSRM, como não estão marcados com PVP, é necessário que haja marcação manual dos preços de venda, aplicando-se para isso diferentes margens, consoante o IVA do produto em questão e/ou bónus que possam ter existido aquando da aquisição.

Finalmente confirma-se a entrega da encomenda e o sistema informático efetua automaticamente o acerto de *stocks*.

Caso os produtos pedidos numa determinada encomenda se encontrem esgotados, podem ser transferidos para a nota de encomenda de outro fornecedor.

As guias de remessa ou faturas são arquivadas para posterior comparação com o resumo das faturas que o fornecedor envia à farmácia. Após o pagamento, o fornecedor envia o recibo que é igualmente arquivado juntamente com o resumo de faturas.

IV. Marcação de preços

Os medicamentos éticos trazem os preços impressos nas embalagens. Outros produtos como os MNSRM, artigos de higiene, cosmética, puericultura, dietéticos, acessórios de farmácia e produtos de uso veterinário não possuem PVP definido pelo que a farmácia é responsável pela atribuição do preço final. Para o efeito tem-se em conta o preço de custo e sobre esse aplica-se uma margem de comercialização juntamente com a taxa de IVA a que o produto é sujeito.

Atualmente o IVA corresponde a 6% ou a 23%, dependendo do produto em questão. A etiquetagem é uma tarefa também ela importante que possibilita uma gestão correta do *stock*.



Figura I - Esquema representativo do processo de encomenda.

Armazenamento:

Após a receção da encomenda é necessário armazenar os produtos adequadamente. O armazenamento, tal como a etiquetagem anteriormente referida, foram das primeiras tarefas por mim realizadas. Deste modo, e por forma a criar contato com os fármacos, comecei por reorganizá-los por princípio ativo, o que permitiu familiarizar-me com os mesmos e localizá-los mais rapidamente.

A política de armazenamento é extremamente importante. Deve contribuir para uma otimização do espaço e tempo disponível, permitindo um rápido e fácil acesso aos produtos garantindo permanentemente a preservação das suas propriedades físicas, químicas e farmacológicas.

Os medicamentos devem ser acondicionados em diferentes locais mediante a sua apresentação ou forma farmacêutica, condições especiais de armazenamento, pela sua condição de MSRM ou MNSRM, entre outros critérios.

Na FN, os comprimidos e cápsulas orais encontram-se em diferentes locais consoante sejam de venda livre ou MSRM. Fora do alcance da vista dos utentes, os MSRM são armazenados num armário de gavetas por ordem alfabética de nome comercial ou DCI, por dosagem, da mais baixa para a mais alta, e normalmente primeiro encontram-se os medicamentos genéricos, caso existam, e seguidamente os de marca. No mesmo armário, embora estrategicamente separados, encontram-se os produtos pertencentes ao protocolo da diabetes. Os colírios estão dispostos numa estante, analogamente por ordem alfabética, junto aos medicamentos de aplicação tópica e produtos veterinários. E seguem-se, noutra armário, os produtos de aplicação vaginal,

injetáveis e sistemas dérmicos; e, no frigorífico, os produtos termolábeis, visto requererem temperaturas entre 2 a 8°C.

Com exceção dos medicamentos de frio, os medicamentos em geral devem ser conservados a uma temperatura inferior a 25°C e humidade inferior a 60%. Como tal, a FN dispõe de termómetros e higrómetros para fazer a medição destes valores, e aparelhos de ar condicionado para amenizar a temperatura ambiente, quando necessário.

Os MEP, devido ao controlo rigoroso a que estão sujeitos, são obrigatoriamente armazenados fora do alcance e vista dos utentes. Pelo contrário os medicamentos de venda livre podem estar à vista dos utentes, encontrando-se organizados por gamas em prateleiras ou gavetas de fácil acesso junto à zona do balcão.

Existe uma área denominada *medicina familiar* onde se encontram variadas formas farmacêuticas como comprimidos, cremes, géis, xaropes, vitaminas, gotas e soluções com distintas ações farmacológicas. As ligaduras, pensos, sacos de urina, luvas, entre outros, encontram-se geralmente em gavetas específicas, e igualmente neste local. Ainda na medicina familiar estão incluídos os produtos de emagrecimento, suplementos alimentares e vitamínicos. Junto a esta seção seguem-se os produtos de *dermocosmética*: sérums, cremes e elixires para o rosto (produtos anti-envelhecimento, anti manchas, pele sensível ou intolerante, etc.); desodorizantes; cremes de mão, corpo (anti celulíticos e anti estrias) e pés; esfoliantes; produtos de maquilhagem e de limpeza; produtos de barbear; e protetores solares.

Na zona de *higiene oral* existem disponíveis pastas, elixires, escovas, produtos de fixação dentária, produtos ortodônticos, entre outros. Igualmente expostos ao público encontram-se os produtos de *homeopatia* e produtos fitoterápicos.

A zona de *capilares* contempla os champôs, máscaras, tintas de cabelo, e produtos para tratamentos específicos, como a alopecia e piolhos. Neste local podemos ainda encontrar os preservativos e todos os produtos que dizem respeito à sexualidade e higiene relacionada com a mesma.

Na zona de *gravidez, aleitamento e puericultura* encontram-se produtos dedicados à gestação e alimentação ou cuidados infantis: chupetas, biberões, papas e leites, higiene infantil, brinquedos, entre muitos outros.

Os materiais ortopédicos como: cintas, meias de descanso, faixas térmicas, almofadas cervicais, entre outros; e dispositivos médicos como: cadeiras de rodas, bengalas e apoios de braço, encontram-se igualmente expostos na zona de atendimento ao público.

O calçado ortopédico possui um expositor próprio anexado ao expositor de óculos de sol.

Assim, e em suma, para que o acondicionamento dos medicamentos seja feito de forma apropriada deve ter-se em conta vários fatores:

- uso racional do espaço - o qual deve ser adequado ao produto em causa, permitindo um fácil e rápido acesso por parte de quem o procura;
- condições de estabilidade - humidade, temperatura e luminosidade;
- prazo de validade - regra do “*first in, first out*”, o que significa que o primeiro medicamento a entrar é o primeiro a sair, evitando a devolução de fármacos por validade curta;

- natureza do produto - as MP devem ser armazenadas num armário próprio, separadas dos outros produtos, por exemplo;
- medicamentos sujeitos a legislação especial - os MEP têm obrigatoriamente de ser arrumados fora do alcance da vista dos utentes.

Todo o rigor que esta tarefa exige tem como objetivo uma dispensa pertinente e segura dos produtos de saúde aos utentes, garantindo a conformidade da sua preservação.

8.3 Controlo dos prazos de validade

O controlo de prazos de validade é uma tarefa de grande importância, pois permite por um lado a salvaguarda do utente e por outro impede a desvalorização do produto. A existência do sistema informático facilita a elaboração de uma listagem de produtos cuja validade terminará dentro de terminado período estabelecido pela própria farmácia. Portanto, e por forma a evitar que haja produtos fora da validade, na FN é, de 2 em 2 meses, emitida uma listagem de produtos a expirar nos próximos 3 meses.

No caso de serem produtos não éticos, devem ser retirados das prateleiras e colocados noutra local para assegurar que escoem. Se por outro se tratarem de medicamentos éticos faz-se normalmente a sua devolução ao fornecedor, nos 3 meses que antecedem o termo da sua validade, com a respetiva nota de devolução.

Os produtos pertencentes ao Protocolo da Diabetes e os Medicamentos de Uso Veterinário (MUV) devem ser entregues 4 meses antes do seu prazo de validade expirar. Assim, e para evitar devoluções e futuras quebras de *stock*, a ficha de todos os produtos deve contemplar a informação para a sua recolha, se necessário, tendo sempre em conta o prazo para devolução dos mesmos às entidades competentes para esse efeito.

Pode eventualmente acontecer existirem produtos na lista que já não estejam com validade curta, e nesse caso, deve proceder-se à sua atualização mediante a nova data mais curta em *stock*.

Durante o meu estágio tive oportunidade de realizar dois controlos de prazos de validade e as respetivas devoluções dos produtos aos fornecedores.

8.4 Devoluções

Sempre que por um motivo - prazo de validade, embalagem danificada, produto em falta na embalagem, produto indevidamente faturado, validades curtas, PVP mal marcado, entre outros - haja necessidade de fazer uma devolução de um produto a um fornecedor ou laboratório, este deve ser seguido de uma nota de devolução. Na devolução constam os dados da farmácia, do produto em voga e o motivo da restituição. O documento de devolução imprime-se em duplicado ou triplicado (dependendo do fornecedor): um fica na farmácia e é arquivado (necessitando de um autocolante ou de uma assinatura por parte de quem recolhe o produto) e o(s) outro(s) entregues ao fornecedor ou laboratório juntamente com o produto. Os documentos devem ser igualmente assinados e carimbados pela farmácia.

A regularização pode ser feita através de troca por produto igual, troca por outro produto ou pode ainda ser efetuada uma nota de crédito (no caso de PVP mal marcado).

Para além da devolução efetuada pela farmácia, existe ainda a possibilidade de recolha de lotes por parte do INFARMED, ou do fabricante devido a erros de deteção de impurezas, princípio ativo inferior à porção indicada (exemplo ocorrido durante o estágio com a hormona levotiroxina), erros de fabrico (procedeu-se igualmente à recolha de tiras de medição de glicémia devido a resultados anormais obtidos) ou erros na rotulagem dos produtos.

8.5 Processamento de receituário e faturação

Para que a farmácia possa receber o valor da comparticipação pela entidade é necessário que as prescrições estejam corretas, nomeadamente no que se refere a assinatura do médico, validade, medicamento dispensado, data da dispensa, e justificação do farmacêutico, caso necessário. As receitas devem também ser assinadas pelo utente e finalmente pelo farmacêutico responsável, com o respetivo carimbo da farmácia e data da dispensa.

O processamento do receituário obedece a determinados critérios. As receitas devem ser ordenadas segundo o seu organismo ou entidade, agrupadas em lotes de trinta, com exceção do último lote que poderá eventualmente conter um menor número de receitas. Esta numeração atribuída a cada receita está implícita no próprio sistema informático, aquando da atribuição do plano de comparticipação, e é emitida no verso do documento.

Para além da identificação de lote, n.º de série e organismo ou entidade participante, no verso da receita deve igualmente constar:

- identificação da farmácia e respetivo DT;
- data e código do operador responsável pela cedência;
- códigos de barras correspondentes aos medicamentos dispensados bem como a sua designação com informação sobre forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem;
- preço unitário de cada medicamento, percentagem de comparticipação pelo organismo correspondente, custo total e ainda os respetivos encargos do utente.

Todos estes parâmetros devem ser conferidos e validados, preferencialmente por dois farmacêuticos, para deste modo garantir que as receitas estão corretas, evitando a sua posterior devolução. Nesta farmácia por questão de rigor e a fim de minimizar possíveis erros faz-se dupla conferência de receituário. Neste sentido, e por forma a familiarizar-me também com o procedimento em causa, conferi várias receitas ao longo do meu estágio.

Quando um lote está completo recorre-se à emissão de um **Verbete de Identificação de Lote** que resume as respetivas receitas. No verbete deve constar:

- nome e código da Farmácia;
- mês e ano de emissão;

- n.º sequencial de lote;
- quantidade de receitas;
- P.V.P;
- encargos do utente;
- valor a pagar pelo organismo ou entidade participante.

Este documento é carimbado e anexado às receitas do lote em questão.

No final de cada mês fecham-se os lotes emitindo-se a **Relação Resumo de Lotes** de cada organismo e a **Fatura Mensal de Medicamentos**, onde se encontra discriminado o valor das participações a pagar pela entidade às farmácias.

As receitas relativas ao SNS são enviadas à Administração Regional de Saúde (ARS), sendo as restantes enviadas à ANF, que funciona como intermediário para os restantes organismos.

Nestes documentos, similarmente ao verbete, deve constar:

- nome da farmácia e respetivo código;
- mês, ano de emissão e n.º sequencial de lote;
- valor total das receitas e das embalagens;
- valor total das etiquetas de medicamentos por lote;
- valor total de P.V.P e valor total do encargo do utente;
- valor da participação que a farmácia tem a receber e a faturação do receituário do Protocolo da Diabetes.

Todos os documentos referidos anteriormente são sujeitos a carimbo e assinatura de um responsável.

Por norma o receituário do SNS é enviado até ao dia 5 de cada mês ao Centro de Conferências de Faturas (CCF) - localizado na Maia - juntamente com a documentação correspondente: Verbetes de Identificação de Lotes, Relação Resumo de Lotes e Fatura Mensal de Medicamentos. Concomitantemente é também enviado o receituário do Protocolo da Diabetes.

O envio para a ANF, das restantes entidades, deve ser feita até ao dia 10 do mês corrente, juntamente com a respetiva documentação.

Após a conferência do receituário pelo CCF, a farmácia recebe o montante da participação pela ANF, que por sua vez recebe mais tarde das outras entidades. A farmácia recebe mensalmente o montante da participação pela ANF relativo ao SNS ao dia 20 e ao dia 10 das restantes entidades.

Relativamente ao processamento dos MEP, e de acordo com alterações efetuadas segundo o Ofício Circular n.º 100/2013, 9 de janeiro de 2013 [11], o original da receita deve ser encaminhado, juntamente com as outras receitas (do lote correspondente), até ao dia 8 do mês seguinte à entidade que lhe respeite. Uma cópia será para arquivar na farmácia, a qual deve ter anexada os documentos emitidos após o término da dispensa dos medicamentos em causa.

Trimestralmente, deverá ser enviada ao INFARMED a listagem das saídas relativas a esse período, antes do dia 15 do mês subsequente.

Anualmente, até ao dia 31 de janeiro, o balanço de entradas e saídas deste tipo de substâncias deve ser enviado ao INFARMED (e o fecho do registo deve ser efetuado a 31 de dezembro).

Relativamente aos registos de benzodiazepinas estes não necessitam de ser enviados ao INFARMED, bastando que as farmácias os conservem durante um período de 3 anos.

Apesar de todo o controlo efetuado às receitas podem ocorrer falhas no cumprimento dos requisitos exigidos pelos organismos participantes. Como consequência as receitas podem ser devolvidas por variados motivos:

- troca de organismo;
- cartão de beneficiário caducado;
- número de medicamentos superior ao permitido;
- ausência de assinatura do médico;
- vinhetas trocadas;
- entre outros.

Caso seja detetada alguma irregularidade desta natureza, as receitas são devolvidas acompanhadas pelo motivo de devolução. Estas receitas não são portanto ressarcidas à farmácia até que sejam devidamente corrigidas e novamente reencaminhadas.

8.6 Conceitos relacionados com a gestão da Farmácia

Para além dos conceitos inerentes ao processo de faturação, existem outros, ainda relacionados com a gestão da farmácia, igualmente relevantes. Deste modo é importante definir:

IRS (Imposto sobre o rendimento de pessoas singulares) - Valor pago relativo ao ordenado dos funcionários.

IRC (Imposto sobre o rendimento das pessoas coletivas) - Valor calculado com base no rendimento gerado anualmente pela farmácia e é calculado mediante o balanço às finanças.

IVA (Imposto sobre o Valor acrescentado) - Valor pago mensal ou trimestralmente e cujo valor depende do valor das compras e vendas de cada mês.

Fatura - Documento que caracteriza a encomenda, nomeadamente no que refere à qualidade, quantidade, preços e taxas de IVA. Deve ser conferido, tal como a guia de remessa, quando chega à farmácia.

Recibo - Documento que comprova o pagamento efetuado pela farmácia.

Guia de remessa - Documento que acompanha a mercadoria desde o fornecedor até à farmácia e permite a posterior conferência da encomenda.

Nota de devolução - Documento emitido aquando do processamento de uma devolução que deve conter a identificação da farmácia, número da nota da devolução, identificação do fornecedor, enumeração dos produtos contantes, referindo quantidade, preços de venda e custo, taxas de IVA e motivos de devolução.

Nota de crédito - Documento enviado pelo fornecedor aquando da receção da nota de devolução, quando aprovada.

Inventário - Quantificação de todos os produtos existentes na farmácia.

Balancete - Complemento ao balanço que é realizado todos os meses pelo contabilista. Permite uma avaliação contínua da situação económica da farmácia.

9. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

9.1 Princípios éticos

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, deve garantir um tratamento com qualidade, eficácia e segurança, não sobrepondo nunca os seus interesses pessoais ou comerciais. Assim, e segundo o artigo 1º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (OF) [12] “*o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a pessoa do doente*”, e não os interesses comerciais que lhe possam advir. Desta forma, e tendo sempre por base este e outros princípios presentes no código deontológico, o farmacêutico deve prestar competentemente o melhor serviço possível, fomentando ininterruptamente o uso racional do medicamento.

O sigilo profissional é outro princípio que o farmacêutico deve ter sempre presente no exercício da sua profissão, com exceção, obviamente, de situações pontuais previstas na lei.

9.2 Comunicação com o utente

Durante o meu estágio tive oportunidade de contactar com inúmeros utentes, todos diferentes, com experiências e histórias distintas o que para mim representou uma enorme mais-valia. Tive oportunidade de aplicar os meus conhecimentos, adquiridos ao longo dos 5 anos de estudo, deparando-me com algumas dificuldades que foram sendo colmatadas ao longo do tempo. Comecei por ouvir e observar o atendimento e assimilar a máxima informação. Foi um percurso natural e possivelmente o mais aliciante. Depressa compreendi o papel importante que o farmacêutico desempenha na sociedade e a confiança que esta deposita em nós.

Os utentes recorrem à farmácia por inúmeros motivos: pela acessibilidade inerente, pela credibilidade apresentada pelos profissionais farmacêuticos, e pelo menor dispêndio de tempo e dinheiro (em vez de recorrer ao médico para situações de causa menor, por exemplo).

A população que mais frequenta a FN é idosa, polimedicada, e muitas vezes sem companhia no dia-a-dia, pelo que o farmacêutico não só surge como o profissional de saúde em quem confiar como, muitas vezes, é o único capaz de os ouvir. Constatei, portanto, que a comunicação é um conceito essencial em farmácia comunitária e que o papel do farmacêutico vai muito mais além da aplicação dos seus conhecimentos técnico-científicos.

A comunicação no ato do atendimento é essencial e deve ser ajustada à situação em causa. Para tal deve ter-se em conta o nível cultural do utente; utilizar uma linguagem simples e avaliar a capacidade de receção da informação por parte do utente promovendo desta forma a adesão à terapêutica.

A informação verbal relativa à posologia e via de administração deve estar sempre presente, reforçada pela informação escrita, nomeadamente nas caixas dos medicamentos. Para além disso deve informar-se das condições de armazenamento, duração de tratamento, prazo de validade após abertura, e algumas particularidades se assim necessário.

Alternativamente às informações prestadas sobre os medicamentos, o farmacêutico deve ainda alertar os utentes para medidas não farmacológicas a adotar em determinadas patologias, que possam, de forma complementar, auxiliar o sucesso terapêutico.

Todos estes procedimentos visam maximizar o uso racional de medicamentos, fomentando a adesão à terapêutica e conseqüentemente o sucesso da mesma. É fundamental que o utente saia da farmácia com todas as informações necessárias para que o tratamento decorra da forma mais correta possível.

9.3 Informações importantes prestadas aos utentes

Resumidamente, e de um modo geral, a informação prestada pelo farmacêutico divide-se em *informação passiva* - aquela cujo farmacêutico deve ter sempre presente no ato da dispensa e que pode ser contemplada eventualmente na receita médica - e *informação ativa* - informação “extra” e igualmente relevante fornecida pelo profissional farmacêutico com o intuito de melhorar a *compliance* do utente.

9.3.1 Informação passiva:

- modo e frequência de administração;
- duração do tratamento;
- eventuais efeitos secundários/reações adversas;
- interações medicamentosas;
- interações com alimentos;

- eventuais cuidados especiais de armazenamento/utilização dos medicamentos.

9.3.2 Informação ativa:

- desaconselhar a administração de benzodiazepinas sem prescrição médica e evitar a sua utilização durante longos períodos, sob risco de provocar habituação;
- não recorrer de forma abusiva aos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) e nunca tomá-los com o estômago vazio;
- não utilizar descongestionantes nasais por um período superior a três/quatro dias devido ao seu efeito rebound;
- respeitar a posologia dos antibióticos recomendada pelo médico, tomar sempre às horas certas e manter o tratamento até ao fim, para além de desaconselhar a sua administração sem prescrição médica;
- desaconselhar a toma concomitante de bifosfonatos e tetraciclina com laticínios;
- orientar para a toma de bifosfonatos na posição vertical (de pé), para evitar o risco de reações esofágicas e/ou irritação na zona superior do TGI;
- desaconselhar também o uso de antidepressivos e contraceptivos orais (pílulas) com chá de hipericão;
- entre outras.

Estes são algumas das muitas precauções a ter no ato da dispensa, para assim prestar a melhor informação possível aos utentes a fim de evitar problemas relacionados com medicamentos (PRM) e eventuais reações adversas medicamentosas (RAM) que possam daí resultar.

Um exemplo em concreto decorrido durante o meu estágio foi uma substituição da terapêutica hipertensora, Lercanidipina Generis por Zanipress® (Maleato de Enalapril/Cloridrato de Lercanidipina), que resultou na toma de ambos os fármacos por parte de um utente (efeito aditivo). A situação foi detetada quando o doente surgiu na FN para levantar uma segunda via de ambas receitas, na qual foi informado ao mesmo que que ambos os fármacos detinham o mesmo efeito. Após comunicação com o médico prescritor, explicou-se ao doente que o Zanipress® seria a nova medicação a ser efetuada, com a finalidade de melhorar o controlo da PA, e que portanto a terapêutica anterior deixaria de ser considerada.

9.4 Medidas não farmacológicas

Para além dos conselhos relacionados com os medicamentos propriamente ditos, existem também medidas não farmacológicas que podem ser concedidas aos utentes com o intuito de promover o alívio e melhoria dos sintomas:

Tabela I - Patologias, medidas farmacológicas e não farmacológicas.

| Sintomas/Patologia | Medidas farmacológicas | Medidas não farmacológicas |
|--------------------|---|---|
| <i>Febre</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol ▪ Ibuprofeno ou AAS¹ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidratação ▪ Banhos tépidos e roupas leves |
| <i>Obstipação</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laxantes (de volume; osmótico; emoliente ou estimulante) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ingestão aumentada de fibras ▪ Ingestão de líquidos ▪ Aumento de exercício físico |
| <i>Diarreia</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Soluções eletrolíticas ▪ Substitutos da flora intestinal ▪ Adsorventes e Loperamida | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Controlo da dieta ▪ Hidratação/reposição eletrolítica |
| <i>Gripe</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol ou AINE ▪ Antitússico/Expetorante (se necessário) ▪ Vacinação (grupos de risco) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Isolamento ▪ Repouso ▪ Roupas leves e hidratação |
| <i>Tosse</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bromexina ou Ambroxol (c/expetoração) ▪ Dextrometorfano (seca) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inalação de vapor de água ▪ Hidratação. |

Para além das medidas presentes na tabela 1 podemos destacar igualmente:

- desaconselhar o consumo de citrinos ou de produtos ácidos em casos de sialorreia;
- aconselhar a redução do consumo de sal em doentes hipertensos;
- aconselhar a redução do consumo de queijos, ovos, e o aumento do consumo de verduras e peixe e carnes magras em utentes que possuam colesterol elevado;
- aconselhar medidas de limpeza da pele na presença de patologias dermatológicas;
- entre outras.

9.5 Farmacovigilância

Se, eventualmente, o farmacêutico se aperceber de algum efeito adverso medicamentoso que não venha descrito na bula deve recolher a informação e enviá-la ao centro de Farmacovigilância. A Farmacovigilância é um processo transversal a qualquer área farmacêutica onde haja cedência de medicamentos, tendo por objetivo a deteção, quantificação, avaliação e

¹ Exceto crianças com idade inferior a 16 anos.

prevenção das RAMs, visando melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos em defesa do utente e da saúde pública. Deste modo os farmacêuticos devem participar ativamente na notificação de suspeita de RAM.

As “Notificações de Reações Adversas” são elaboradas através do preenchimento de uma ficha que é enviada para o INFARMED. Na notificação espontânea, cabe ao farmacêutico descrever a reação adversa, a sua duração, gravidade e evolução; apresentar a relação entre sinais e sintomas com a toma dos medicamentos; indicar o medicamento suspeito, a data de início e suspensão do mesmo, o lote, a via de administração e a indicação terapêutica; dar a conhecer outros medicamentos que o doente esteja a tomar (incluindo os MNSRM). Atualmente a notificação pode ser feita *online*, no site do INFARMED.

Durante o meu estágio não presenciei nenhuma notificação embora me tenha sido explicado todo o procedimento a realizar.

9.6 Valormed

A farmácia comunitária assume um papel igualmente importante na preservação e minimização do impacto ambiental, pelo que apela a várias iniciativas para o efeito. Nesse sentido foi fundada a Valormed, uma sociedade de gestão de resíduos de embalagens e medicamentos que já não sejam utilizados [13] (devido à conclusão do tratamento ou fim de validade do produto). A Valormed recolhe os resíduos nas farmácias e procede à sua correta destruição, assegurando, deste modo, que os medicamentos fora de uso sejam descartados adequadamente [13]. Ao farmacêutico cabe informar os utentes sobre este programa, bem como recolher as embalagens e medicamentos fora de uso procedendo ao seu correto encaminhamento.

Os medicamentos são portanto colocados em contentores apropriados, que quando se encontram cheios são recolhidos, no caso da FN pelo fornecedor principal - Codifar -, sendo o peso dos contentores registado numa ficha. O original da ficha do contentor segue com o fornecedor, e o duplicado é arquivado na farmácia.



Figura II - Logotipo da Valormed.

10. Dispensa de medicamentos

O medicamento possui características específicas que o distinguem de todos os outros bens de consumo e por este motivo toda a atividade relacionada com este deve ser devidamente regularizada e controlada.

O farmacêutico é o último profissional de saúde com quem o doente contacta antes de tomar a medicação, o que torna o ato da dispensa de extrema importância e responsabilidade. Cabe ao farmacêutico zelar por uma utilização correta, racional e segura do medicamento.

A dispensa de medicamentos consiste no ato de cedência de medicamentos ou outros produtos de saúde, mediante prescrição médica ou em regime de automedicação com indicação terapêutica [1].

Aquando da cedência, particularmente no caso MSR, deve averiguar-se sempre a prescrição enquadrando e avaliando a situação em causa, colocando deste modo em prática todos os conhecimentos adquiridos pelo profissional farmacêutico. Este deve identificar e resolver eventuais PRM, validando as prescrições e prestando todas as informações necessárias ao doente. Quanto à sua cedência os medicamentos são classificados em MSR e MNSR [8]. A dispensa de MNSR é uma prática idêntica comum que merece igual responsabilidade. Deve portanto atender-se adequadamente e satisfazer as necessidades dos utentes, aconselhando-os corretamente e nunca banalizando o facto de estes medicamentos serem de venda livre.

Quanto ao *software* utilizado, o *Sifarma 2000* possui a opção de *Atendimento* que nos permite proceder à dispensa de medicamentos, seja de venda livre (pela opção F2), seja por comparticipação (opção F3), ou eventualmente pode ser efetuada uma venda suspensa (em F5). Este sistema permite igualmente muitas outras funções, como tem vindo a ser mencionado, pelo que é possível consultar o *stock* do produto, onde se encontra armazenado, a que grupo homogêneo pertence e quais as respetivas equivalências, e consultar informação científica relevante para o efeito. Muitas vezes a informação necessária não está descrita na receita, pelo que rapidamente é possível consultar a posologia, indicações terapêuticas, efeitos adversos ou secundários, entre outras informações.

Relativamente às vendas suspensas, estas são efetuadas quando a receita não é dispensada na totalidade ou no caso de doentes crónicos, cuja história clínica é conhecida e aos quais se cedem medicamentos, sendo posteriormente entregue a receita (até ao fim do mês corrente). Por norma o utente paga a totalidade do PVP dos medicamentos, para posterior reembolso, aquando da entrega da receita médica. Contudo, por vezes, especialmente pelo elevado custo dos medicamentos sem a comparticipação, surgem situações de vendas a crédito. Nesta situação não é emitida fatura, mas antes um comprovante de crédito até que seja regularizada a situação.

10.1 Dispensa de MSR mediante prescrição médica

Os MSR são medicamentos que, mediante a sua composição por princípio ativo ou dosagem, podem constituir um maior risco para a saúde quando utilizados sem vigilância médica ou para fins diferentes daqueles a que se destinam [8]. Posto isto existe, como seria de esperar, um maior controlo deste tipo de medicamentos, pelo que a sua cedência deverá apenas ser efetuada mediante prescrição médica.

As receitas médicas são normalmente informatizadas, o que facilita a tarefa da dispensa. Contudo, existem ainda receitas manuscritas que despoletam, mais frequentemente, a ocorrência de erros. Na maior parte das vezes estas gafes surgem pela ilegibilidade da letra e

consequentemente pela dificuldade de leitura, essencialmente com fármacos designados de LASA “look alike, sound alike”. Estes fármacos escrevem-se e soam de maneira semelhante, como a DUloxetina e FLUoxetina ou Citalopram e ESCitalopram, entre outros, pelo que o profissional deve redobrar a sua atenção neste tipo de situações.

10.1.1 Validação de receituário

O preenchimento de receitas obedece a um conjunto de regras que devem ser escrupulosamente cumpridas de modo a que a prescrição possa ser validada e os medicamentos cedidos ao utente. Aquando da dispensa da medicação por prescrição médica, é necessário identificar o doente, local de prescrição, o médico e a identidade responsável pela comparticipação. Deve verificar-se a autenticidade da receita pela presença da assinatura do médico e a data de validade, que pode ser de trinta dias (receita única) ou seis meses (receita médica renovável) [8].

Seguidamente o farmacêutico deve verificar o corpo da receita onde, no máximo, podem estar prescritas quatro embalagens por receita e no máximo duas do mesmo medicamento, exceto para medicamentos de embalagem unitária [8].

A interpretação da receita é de extrema importância, pelo que o farmacêutico deve possuir a destreza de avaliar a situação em causa, atendendo às patologias, terapêuticas concomitantes e eventualmente à condição económica do utente.

Quando existe alguma incoerência com a prescrição e caso não se especifique o tamanho da embalagem e/ou dosagem, por exemplo, devem ser cedidas as embalagens mais pequenas e/ou as dosagens mais baixas.

Durante este processo devem ser fornecidas as informações ao doente oralmente, reforçando sempre o diálogo com a informação escrita, nomeadamente nas caixas. O utente deve ficar totalmente esclarecido e o farmacêutico integralmente assegurado de que todas as informações relativas à posologia, armazenamento, forma de administração e duração de tratamento foram compreendidas pelo doente.

Após a leitura ótica dos produtos, verificação de validade, preço impresso na cartonagem e respetiva comparticipação da receita, o sistema informático solicita a impressão de toda a informação em causa. Assim, no verso da receita, surge o organismo participante, o n.º da venda, o n.º de lote, os códigos de barras correspondentes aos medicamentos, entre outros dados. Devido às novas atualizações das receitas, em abril de 2013, surge ainda a informação de que foram dispensadas x caixas com consentimento do utente. Juntamente com esta nova informação existe um único espaço destinado à assinatura do utente, confirmando o consenso do mesmo para o efeito. O verso da receita deve ser igualmente assinado pelo farmacêutico, após a confirmação da dispensa, e deve justificar-se as alterações efetuadas, quando aplicável.

10.2 Dispensa de genéricos e enquadramento legal

Relativamente à cedência de medicamentos genéricos, anteriormente se a receita não estivesse trancada o farmacêutico podia escolher os medicamentos que estivessem disponíveis na farmácia, desde que similares. A partir de 1 de junho de 2012, e de acordo com a Lei n.º 11/2012

de 8 de março [14], surgiu a obrigatoriedade de prescrição de medicamentos por DCI, por parte da classe médica. Posteriormente foram já efetuadas algumas alterações às regras de prescrição e dispensa de medicamentos, através da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio [15], as quais cedem o direito de opção ao utente, desde que se verifique bioequivalência e similaridade com o medicamento prescrito (desde que pertençam ao mesmo grupo homogéneo).

Em situações excecionais previstas na lei, o médico deve justificar a prescrição de um medicamento ético, nomeadamente “*Prescrição de medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED*” - exceção a), “*Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial*” - exceção b) e “*Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias*” - exceção c) [8].

Enquanto a exceção a) e b) submetem efetivamente a dispensa do medicamento prescrito (o utente não exerce direito de opção), com a exceção c) podem eventualmente ser dispensados outros medicamentos, desde que o seu preço seja igual ou inferior ao da receita. O *Sifarma 2000* possui uma opção de ativação da exceção c) que nos indica os medicamentos mais baratos e que surgem como alternativas possíveis ao fármaco prescrito pelo médico.

Para que as exceções - a), b) e c) - sejam válidas, é necessário que o medicamento abrangido pela exceção seja o único a ser prescrito na receita.

Constatedei, durante o meu estágio, que a grande maioria opta pela alternativa mais barata, embora, naturalmente, persistam doentes com dúvidas relativamente aos genéricos e que se apresentem por isso reticentes quanto à sua escolha.

10.3 Dispensa de MEP

A dispensa de psicotrópicos e estupefacientes é, em Portugal, regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro [9] e pelo Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro [16].

A dispensa de MEP requer especificações que não se verificam para os restantes, de modo a tentar combater, por exemplo, o tráfico de drogas. Anteriormente as prescrições de MEP eram efetuadas em impressos próprios, de cor amarela e autocopiativos [9]. Atualmente, com a introdução das prescrições informatizadas, a cedência de MEP passou a ser realizada analogamente às restantes prescrições, embora em receitas distintas dos restantes medicamentos [9,16]. Este processo deve ser rigorosamente controlado e por este motivo, no ato da dispensa, existe um preenchimento obrigatório de determinados campos com o intuito de identificar quem recebe os medicamentos. Nesta identificação constam dados como: nome, número de identificação com respetiva data de emissão, morada e idade (Figura 3). Para além dos dados anteriormente referidos o sistema informático exige também os dados do médico e do real consumidor do produto farmacêutico (quem requisita o produto e quem o consome podem não ser os mesmos, sobretudo quando se tratam de crianças).

Como já referido na *seção 8.5* deve ser enviada o original da receita, juntamente com as outras receitas do mesmo lote, à entidade competente. Todas as entradas e saídas de MEP são

registados informaticamente, e este registo é enviado de 3 em 3 meses ao INFARMED. Anualmente, é processado o balanço das entradas e saídas que será enviado ao INFARMED até ao dia 31 de janeiro de cada ano.

Registo de Psicotrópicos

Nrº da Rec.: Data da Receita:

Médico:

Utente dispensado

Nome:

Morada:

C. Post.:

Utente aviado

Nome:

Morada:

C. Postal:

Identificação: Data: Idade:

Confirmar Cancelar

Figura III - Quadro de registo de psicotrópicos gerado pelo *Sifarma 2000*.

10.4 Dispensa de produtos seguindo um protocolo

O protocolo da Diabetes *Mellitus* tem como objetivo prevenir, identificar e tratar as complicações causadas pela doença. Existe uma elevada prevalência da Diabetes *Mellitus* pelo que o Estado recorre às farmácias para assim atingir a finalidade pretendida pelo protocolo, visto serem estas as detentoras dos produtos necessários aos utentes. Deste modo estabeleceu-se uma comparticipação fixa das lancetas, agulhas e seringas (comparticipação de 100%) e tiras reativas destinadas à medicação da glicémia capilar (comparticipação de 85%). A receita não poderá contemplar produtos ou medicamentos que não sejam abrangidos pelo protocolo e deve igualmente deter todos os requisitos necessários à validação da mesma.

O intuito do protocolo e das próprias farmácias será portanto proporcionar melhores condições de acesso aos produtos necessários para controlo da doença e permitir uma monitorização adequada da doença por toda a informação dispensada pelos profissionais farmacêuticos de modo a promover a *compliance* dos doentes com este tipo de patologia.

10.5 Comparticipações

Os MSRM podem ser comparticipados por diferentes organismos pelo que os seus requisitos variam consoante os acordos estabelecidos com a ANF. Anteriormente existiam muitas entidades, acontece que a 1 de abril de 2013 entrou em vigor um novo modelo de prescrição, segundo o despacho n.º 15700/2013 [17], em que beneficiários da ADSE, Assistência na Doença aos Militares das Forças Armadas (ADM), Sistema de Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública (SAD-PSP), e Sistema de Assistência na Doença da Guarda Nacional Republicana (SAD-GNR) passaram também a estar ao encargo do SNS (01), pelo que se reduziram os regimes comparticipantes. Subsistem no entanto outros regimes como: SNS-Pensionista (48); SNS-Diabetes (DS); Savida-SNS (AA); SAMS-QUADROS, entre outros. Existem ainda alguns regimes de dupla complementaridade por parte de laboratórios, como o caso do Zyprexa (LL) e Exelon (PI ou PN); e comparticipações sob protocolos ou regimes de comparticipação especial - pertencente ao SNS sem serem pensionistas (42) e pertencente ao SNS sendo pensionistas (49). As comparticipações especiais encontram-se na tabela 2, abaixo indicada.

A comparticipação dos MSRM permite que parte ou totalidade do custo dos medicamentos seja suportada pela entidade em questão, ficando ao encargo do utente apenas a diferença entre o valor de PVP total e a comparticipação cedida.

Nos casos em que exista dupla complementaridade, isto é, casos onde o utente beneficia de uma comparticipação de duas entidades, é necessário tirar uma fotocópia da receita. O original diz respeito ao SNS, por norma, e a cópia segue para o segundo organismo participante, com a respetiva informação no verso. O utente deve trazer consigo o cartão de identificação do organismo, o qual deve ser igualmente fotocopiado e anexado à cópia caso este não permite a sua leitura ótica pelo sistema.

O valor da comparticipação é posteriormente reembolsado à farmácia.

10.5.1 Comparticipações especiais

Existem, portanto, comparticipações destinadas a patologias crónicas, nas quais foram estabelecidas portarias e diplomas que modificam o regime de comparticipação, submetendo os custos a entidades próprias. Assim os utentes abrangidos por portarias especiais são objeto de legislação e regulamentação própria.

,

Tabela II - Portarias e despachos de participações especiais.

| Indicações Terapêuticas | Despacho/Portaria | Comparticipação |
|---|-------------------------|-----------------|
| Carbonato de Lítio ² | Despacho n.º 21094/99 | Regime 45/49 |
| Paramiloidose | Despacho n.º 4521/01 | Regime 42 |
| Lúpus, Hemofílicos e Hemoglobinopatias | Despacho n.º 11387-A/03 | Regime 67 |
| Artrite Reumatoide e Espondilite Anquilosante | Despacho n.º 21249/06 | Regime 45/49 |
| Doença de Alzheimer ¹ | Despacho n.º 4250/07 | Regime 45/49 |
| Dor crónica não oncológica moderada a forte | Despacho n.º 10280/08 | Regime 45/49 |
| Dor oncológica moderada a forte | Despacho n.º 10279/08 | Regime 45/49 |
| Procriação medicamente assistida | Despacho n.º 10910/09 | Regime 45/49 |
| Psoríase | Lei n.º 6/2010 | Regime 45/49 |

No dia 27 de maio surgiu um Ofício Circular n.º 1947/2013 [18], relativamente às parecerias com os laboratórios farmacêuticos. A informação solicitada pela ANF declarou que os programas de apoio especial não são legalmente admissíveis pelo que provavelmente estes deixariam de existir brevemente. Embora a situação não se encontre totalmente clarificada alguns dos laboratórios decidiram antecipadamente terminar os programas, tais como:

Tabela III - Programas de Apoio Especial que deixaram de estar em vigor.

| Empresa | Programa | SIFARMA (organismos) |
|----------------------|-------------------|----------------------|
| AstraZenca | Eso+ | PS, PT, PW, PX e PZ |
| | Coração | QX e QY |
| | SER+ | GU, GV, GX e GY |
| Boehringer/Unilfarma | MiCare | GQ, GR, GS e GT |
| Bristol-MyersSquibb | Solidari | QA, QB, QC e QD |
| Grunenthal, S.A | Programa Cuidar + | GI, GM, GN e GP |

² No caso das especialidades farmacêuticas para o tratamento da Doença de Alzheimer e com Carbonato de Lítio o médico prescriptor deve ser neurologista ou psiquiatra.

10.6 Dispensa de MNSRM

A farmácia é o local de primeira escolha do doente para tentar resolver problemas de causa menor, caracterizados por sintomas ligeiros.

A automedicação define-se como a *instauração de um tratamento por iniciativa própria do doente, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde* [1]. Neste sentido o profissional farmacêutico desempenha um papel primordial na automedicação, tendo a responsabilidade de educar e informar o utente, de modo a evitar situações indesejadas.

O farmacêutico deve, portanto, responsabilizar-se pela seleção adequada de um tratamento farmacológico, e eventualmente aconselhar medidas não farmacológicas, por forma a aliviar ou resolver o problema. Deve orientar o doente para o uso racional da terapêutica, maximizando a segurança e despistando eventuais situações que possam requerer o encaminhamento médico. Para avaliar a situação de forma pertinente o farmacêutico deve questionar o utente relativamente aos sintomas que apresenta. É importante ter consciência de que a automedicação apenas deve surgir se o problema não é efetivamente grave, pelo que o farmacêutico deve tentar perceber se o utente é ou não medicado, descartando eventuais manifestações clínicas patológicas ou RAM. Estes são exemplos de situações que requerem encaminhamento médico imediato.

Não sendo uma situação grave, o farmacêutico deve mesmo assim assegurar-se que o doente consulta um médico caso os sintomas persistam ou agravem.

As situações passíveis de automedicação estão aprovadas por lei no anexo do Despacho nº 17690/2007, de 10 de agosto [19].

10.6.1 Consequências da automedicação

A instauração de um tratamento por iniciativa do utente é uma prática cada vez mais comum que apresenta benefícios e, naturalmente, riscos associados. A automedicação permite, por um lado, a resolução de problemas menores de saúde de uma forma mais rápida e com menores encargos financeiros, uma vez que evita o tempo de espera da consulta médica e o respetivo pagamento da mesma; mas por outro lado surgem situações de sobredosagem (toma excessiva de medicamento), situações de efeito aditivo ou de toma prolongada no tempo (de forma crónica) e de reações adversas (que podem ou não ser consequência das situações referidas anteriormente). Existe ainda a possibilidade de administração concomitante de MNSRM com MSRM, que possam provocar eventuais interações e RAM. Finalmente, e como já referido, a automedicação pode também mascarar situações patológicas.

Muitas destas situações são negligenciadas por falta de aconselhamento ou conhecimento apropriado, o que demonstra mais uma vez a importância do papel do farmacêutico no ato da dispensa e da veiculação adequada de informação que deve ser prestada.

10.7 Dispensa e aconselhamento de outros produtos de saúde

A farmácia possui vários produtos de saúde, além dos medicamentos, que devem ser dispensados de igual modo, mediante aconselhamento e de forma a responder a todas as questões dos utentes, certificando o seu uso correto.

10.7.1 Produtos de dermofarmácia, higiene e cosmética

Entende-se produto cosmético como “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais.” [20].

Tal como os MSRM estes produtos de saúde são certificados pelo INFARMED que os regula e supervisiona, informando a farmácia caso seja detetada alguma irregularidade [6].

O farmacêutico deve ter formação suficiente para identificar situações dermatológicas, diferenciando-as entre si: dermatoses, dermatites, acne, verrugas, psoríase, calosidades, pediculoses, herpes, entre outras. Deve portanto observar a manifestação clínica e indicar um produto adequado para o efeito ou, eventualmente encaminhar o utente para o médico, se justificável. O aparecimento de manchas na pele provocadas por substâncias químicas medicamentosas (toxicodermias) ou a eventual suspeita de psoríase ou acne são situações plausíveis de direcionamento médico.

Todavia, na FN surgem mais situações dermatológicas cuja correção pode ser efetuada mediante a dispensa de produtos de dermofarmácia. Exemplos muito comuns são a presença de calosidades e micoses nos pés, na qual se dispensam habitualmente produtos da Dr.Scholl® ou o Canespor®/Canesten®, e de utentes com herpes labial, aos quais se aconselham produtos como o Zovirax®, Fenivir®, Urgo cold sore®, entre outros.

Relativamente aos produtos de higiene dentária podemos destacar a marca Elgydium® como líder e a Eucerin®, La Roche-Posay®, Galénic®, A-Derma® e Avène® como as principais referências de dermocosmética. Para além destes exemplos, existem muitas outras marcas, assim como muitos outros produtos, com diferentes apresentações e finalidades, para assim satisfazer as necessidades de todos os utentes.

10.7.2 Produtos dietéticos infantis

Como já mencionado na seção 8.2, existe uma área de puericultura que engloba produtos alimentícios infantis tais como leites e papas.

A alimentação infantil pode ser muito diversificada, estando diretamente relacionada com a sua idade. Deste modo os produtos devem ser adaptados ao tempo de vida da criança, subdividindo-os essencialmente em três faixas etárias:

- leite materno (0-4 meses);

- papas sem glúten (4 a 6 meses);
- papas com glúten (mais de 6 meses).

Existem no entanto situações particulares de intransigência, como a intolerância á lactose, em que estão disponíveis outros produtos para o efeito (gama Visoy®, por exemplo).

Existem ainda leites anti regurgitantes, hipoalergénicos, anticólicas, fórmulas espessantes; boiões (de fruta, legumes, carne, entre outros), entre muitos outros produtos.

10.7.3 Produtos dietéticos de alimentação especial

Existem produtos específicos destinados a determinadas patologias que requerem uma alimentação distinta da dieta “normal”. Algumas condições fisiológicas não permitem a ingestão de determinados produtos pelo que se recorre á farmácia com o intuito de adquirir alternativas adequadas. Muitos deles recebem uma comparticipação de 100% do SNS, desde que devidamente prescritos. Durante o meu estágio não tive oportunidade de presenciar nenhuma dessas situações embora me tenha sido explicado o seu procedimento.

A FN tem, no entanto, disponíveis algumas gamas para carências nutricionais e geriatria como: gama Fresubin®, Fortimel®, entre outras.

10.7.4 Suplementos alimentares e fitoterapia

Suplementos alimentares como: Magnésio OK®, Centrum®, ExstressMemo®, Memovital®, Arkocapsulas®, entre outros, são exemplos de produtos bastante solicitados na FN, por forma a melhorar a condição física e/ou mental.

Os produtos fitoterápicos mais dispensados relacionam-se normalmente com patologias intestinais como a obstipação, sendo regularmente dispensados produtos como o Dulcolax®, Sollievo®, Fitos®, entre outros.

Princípios ativos como: alho - redutor do colesterol e cardioprotetor; carvão vegetal - capacidade adsorvente no combate à flatulência; ginseng - indicado para o cansaço físico e mental; castanheiro-da-índia - indicado em problemas de circulação; alfazema - indicada na asma e facilitadora da digestão; uva-ursina - adjuvante em infeções urinárias; entre muitos outros, são constituintes presentes em muitos dos produtos disponíveis na farmácia, estando alguns, inclusive, em associação.

Importa referir que estes produtos, embora de menor perigo, não são desprovidos de efeitos adversos, pelo que o farmacêutico deve aconselhar o seu uso adequado.

10.8 Medicamentos de uso veterinário

Segundo o DL nº 148/2008, de 29 de julho [21], alterado pelo DL n.º 314/2009, de 28 de outubro [22], define-se MUV como “*toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou*

que possa ser utilizada ou administrada no animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.”

Na FN, encontram-se disponíveis produtos como: Terramicina® - indicada do tratamento de diarreias, doença respiratória e coriza nas aves, entre outras indicações; Drontal® - anti-helmíntico; FrontlineCombo® ou Advantix® - proteção contra pulgas, carraças e piolhos; Megecat® - pílulas para gatas (prevenção do cio e interrupção da lactação); coleiras Scalibor®; entre outros. Os MUV mais solicitados pelos utentes da FN são os desparasitantes (internos e externos), surgindo pontualmente pequenas situações patológicas nos animais de criação que necessitam de aconselhamento e de medicação apropriada, bem como de indicações relativamente ao seu uso.

10.9 Dispositivos médicos

Entende-se por dispositivo médico (DM) *“qualquer instrumento, aparelho, equipamento, material ou artigo utilizado isoladamente ou combinado pelo fabricante para ser usado em seres humanos para fins de diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença, de uma lesão, ou de deficiência, estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico e controlo da concepção”*.

Segundo a Diretiva 93/42/CEE de 14 de Junho de 1993 [23] e o DL n.º 145/2009 de 17 de Junho [24], os dispositivos médicos são classificados em 4 classes atendendo à vulnerabilidade do corpo humano e aos potenciais riscos inerentes à sua utilização:

- **DM de classe I** - baixo risco (Ex.: meias de compressão, canadianas, seringas sem agulha, algodão hidrófilo);
- **DM de classe IIa** - médio risco (Ex.: cateteres urinários, agulhas de seringa, compressas de gazes, etc.)
- **DM de classe IIb** - médio risco (Ex.: canetas de insulina, diafragmas, preservativos, entre outros)
- **DM de classe III** - alto risco (Ex.: pensos com medicamentos, DIU que não libertem progestagénios, preservativos com espermicidas, etc.).

Na dispensa de DM deve questionar-se o utente relativamente à sua utilização e proceder à explicação da mesma caso haja desconhecimento ou dúvidas.

11. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia

A farmácia comunitária assume um papel cada vez mais importante na prevenção da doença e na manutenção da saúde da população em geral. Por este motivo a farmácia não está limitada a

dispensa de medicamentos mas surge como um local privilegiado onde os farmacêuticos podem prestar outros serviços igualmente imprescindíveis aos seus utentes.

Na FN são prestados os seguintes serviços:

- Medição da PA;
- Determinação da colesterolémia e trigliceridémia;
- Determinação da glicémia capilar;
- Avaliação do IMC (através do peso e altura);
- Administração de vacinas (não incluídas no Plano Nacional de Vacinação) e injetáveis;
- Realização de testes de gravidez.

Existem ainda disponíveis consultas nutricionais todas as quintas feiras, com uma nutricionista pertencente ao programa “DIETA MAIS”. Pontualmente surgem também na FN determinados programas, como rastreios auditivos, osteoporóticos, de fisioterapia ou eventualmente sessões de aconselhamento promovidas por marcas de dermocosmética, como a Galénic®.

Para que os utentes possam usufruir de um maior conforto e privacidade estes cuidados são prestados em Gabinetes específicos para o efeito.

Deve assegurar-se que o equipamento esteja devidamente calibrado, para não deturpar os resultados obtidos nas medições. O farmacêutico deve informar o utente sobre os resultados adquiridos por forma a alertá-lo para eventuais perigos associados, medidas não farmacológicas a tomar ou eventualmente reencaminhamento ao médico.

O procedimento efetuado para a medição de colesterol e glicémia são semelhantes. Visto que os testes são invasivos, implicam a picada no dedo para recolha de sangue, deve proceder-se à desinfeção do sítio da picada e todo o material usado no procedimento deve ser descartado para contentores específicos, os fluidos para um, os cortantes para um contentor de cor amarela, e o restante para o lixo normal.

Os resultados são posteriormente registados num cartão apropriado com o nome do utente, data e hora da medição.

11.1 Determinação de parâmetros antropométricos

A obesidade é uma desordem metabólica cada vez mais presente a nível nacional e mundial, da qual resultam, muitas vezes, uma série de outras consequências graves que conduzem ao aumento de mortalidade e morbidade. Deste modo é importante alertar e monitorizar este tipo de situações.

A FN dispõe de uma balança eletrónica que faz a medição do peso e altura, calculando o respetivo IMC. O IMC é uma medida usada como marcador de gordura corporal, que permite classificar o grau de obesidade [25], e que é calculado pela divisão do peso, em kg, pela altura, em m².

Tabela IV - Valores de referência para IMC [25].

| Classificação | IMC (kg/m ²) |
|-------------------|--------------------------|
| Baixo peso | <18.5 |
| Peso normal | 18.5 - 24.9 |
| Excesso de peso | 25.0 - 29.9 |
| Obesidade grau I | 30.0 - 34.9 |
| Obesidade grau II | 35.0 - 39.9 |
| Obesidade mórbida | ≥40 |

11.2 Medição da Pressão Arterial

A HTA é um problema grave de saúde pública e um fator de risco cardiovascular que constitui uma das principais causas de mortalidade e morbidade [26,27]. Um estudo recente revela que em Portugal existem cerca de 42.2% de hipertensos (o equivalente a 3 milhões de portugueses), dos quais 74.9% se encontram medicados e apenas 42.6% controlados [26]. O farmacêutico, como profissional de saúde, tem um papel extremamente importante no alerta e na informação sobre esta condição, aconselhando a adoção de estilos de vida mais saudáveis ou mesmo a consulta de um médico, em situações aplicáveis.

A medicação da PA é efetuada num aparelho digital automático, que regista valores de pressão arterial sistólica e diastólica, bem como o número de batimentos cardíacos por minuto. Antes da medicação o farmacêutico deve ter o cuidado de dizer ao utente que descanse um pouco antes da medicação, para que não haja alteração nos valores. Os valores de referência para a PA encontram-se na tabela 5.

Tabela V - Valores de referência de PA [25].

| Categoria (grau) | Pressão arterial sistólica (mmHg) | Pressão arterial diastólica (mmHg) |
|------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Ótima | <120 | <80 |
| Normal | 120 - 129 | 80 - 84 |
| Normal-alto | 130 - 139 | 85 - 89 |
| HTA grau I | 140 - 159 | 90 - 99 |
| HTA grau II | 160 - 179 | 100 - 109 |
| HTA grau III | ≥180 | ≥110 |

11.3 Medição de Glicémia Capilar

A Diabetes *Mellitus*, principalmente a tipo II, é uma condição patológica cada vez mais frequente na população em geral. Embora esta doença seja aparentemente assintomática, pode conduzir a uma série de complicações, especialmente quando não controlada. Deste modo o farmacêutico deve disponibilizar-se a acompanhar o doente no controlo da doença e a esclarecer todas as dúvidas que lhe possam surgir. Para um controlo adequado desta patologia o doente deve verificar regularmente a glicémia capilar, controlo que pode ser efetuado na farmácia através de um procedimento simples que nos permite obter o valor de glucose sanguínea em poucos segundos a partir de uma só gota de sangue.

Segundo o colégio Americano de Endocrinologia e a Associação Americana de Médicos Endocrinologistas [25], os níveis de glicémia devem encontrar-se dentro dos valores indicados na tabela 5.

Tabela VI - Valores de referência de glicémia [25].

| | Valor de referência (mg/dL) | Valores associados ao diagnóstico de <i>Diabetes Mellitus</i> (mg/dL) |
|-----------------------|-----------------------------|---|
| Glicémia em jejum | <110 | ≥126 |
| Glicémia pós-prandial | <140 | ≥200 |



Figura IV - Aparelho de medição da glicémia disponível na FN.

11.4 Medição de Colesterol total e triglicéridos

A maioria da população assídua da FN possui medicação para a dislipidémia (estatinas, fibratos, etc.) pelo que a medição do colesterol é rotina na farmácia. Constata-se portanto que a incidência de dislipidémias é elevada, o que vai de acordo com estudos recentes que alertam para o crescente número destes doentes e consequentemente para o aumento de doença coronária, uma das principais consequências dos elevados valores de colesterol [28].

A medição do colesterol deve ser realizada em jejum e pode ser medido sob a forma de colesterol total ou triglicéridos, através da recolha de 2-3 gotas de sangue no dedo, utilizado para isso o mesmo aparelho mas tiras distintas.

Os valores de referência para colesterol total e triglicéridos encontram-se listados na tabela 6.

Tabela VII - Valores de referência para colesterol total e triglicéridos [25].

| Classificação | Colesterol total (mg/dL) | Triglicéridos (mg/dL) |
|---------------|--------------------------|-----------------------|
| Normal | <200 | <150 |
| Normal - alto | 200 - 239 | 150 - 199 |
| Elevado | ≥240 | 200 - 499 |
| Muito elevado | | ≥500 |



Figura V - Aparelho de medição do colesterol e triglicéridos disponível na FN.

11. Preparação de Medicamentos Manipulados

A preparação de medicamentos manipulados é uma prática ancestral da farmácia comunitária, na qual o farmacêutico preparava fármacos *secundum artem* (segundo a arte). A produção tradicional tem declinado consideravelmente ao longo dos anos devido ao avanço da ciência e tecnologia, nomeadamente das preparações industriais, pelo que a preparação de medicamentos manipulados surge hoje apenas em casos pontuais. Contudo, e porque existem utentes que necessitam de terapêuticas personalizadas e específicas, a farmácia deve estar equipada com um laboratório possuindo todas as condições necessárias à preparação de manipulados.

Durante este procedimento deve respeitar-se as Boas Práticas [1] assim como toda a regulamentação intrínseca ao mesmo. Como referido na *seção 2.4.4* o laboratório encontra-se devidamente equipado com todo o material necessário à realização deste tipo de produtos. As MP a utilizar na preparação dos mesmos devem satisfazer as exigências da respetiva monografia inscrita na Farmacopeia Portuguesa (FP) ou nas Farmacopeias de outros Estados membros da União Europeia. Devem portanto, assim como todo o material de laboratório, encontrar-se devidamente armazenadas. Usualmente as MP permanecem na sua embalagem original, e são colocadas em armários protegidos da luz solar e com temperatura e humidade controladas [29]. O laboratório deve dispor de superfícies lisas para facilitar a sua limpeza e deve estar corretamente iluminado e ventilado.

Na preparação de um manipulado deve preencher-se uma *ficha de preparação* (em anexo), na qual deve constar:

- forma farmacêutica e data da sua preparação;

- MP utilizadas e respetivo lote;
- descrição do procedimento laboratorial e aparelhagem utilizada;
- tipo e capacidade da embalagem na qual foi acondicionada a preparação;
- prazo de validade e condições de utilização;
- rotulagem, nome e identificação do médico prescriptor;
- cálculo do preço do manipulado.

A **rotulagem** é de extrema importância visto possuir a informação necessária para o uso correto do produto pelo utente. O rótulo deve portanto possuir: nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral); fórmula do medicamento e substâncias utilizadas; número do lote atribuído ao medicamento preparado; prazo de utilização; condições de conservação; instruções especiais (ex.: “agite antes de abrir”, “para uso externo”); via de administração; posologia; identificação da farmácia; identificação do DT.

A atribuição de prazos de utilização dos vários manipulados está disponível no Formulário Galénico Português, consoante a sua forma farmacêutica.

No final do procedimento e antes do preenchimento da ficha de preparação, verificam-se os caracteres organoléuticos: cor, cheiro e aspeto e verifica-se a sua conformidade.

Após a preparação do manipulado deve ser anexa à ficha de preparação a fotocópia da receita e do rótulo elaborado. As fichas de preparação devem ser armazenadas na farmácia por um período de 3 anos, estando estas sujeitas a fiscalização pelo INFARMED.

Quanto à sua natureza é importante mencionar ainda que os medicamentos manipulados dividem-se em preparados officinais, isto é, fórmula inscrita numa farmacopeia e, preparados magistrais, ou seja, produzidos de acordo com a prescrição médica e a sua produção é da responsabilidade de um farmacêutico [8].

Para a preparação de um medicamento manipulado deve existir uma prescrição médica, normalmente elaborada nos modelos de receitas normais, contudo, e para que se possa aplicar a comparticipação prevista na lei [29], a prescrição deve conter exclusivamente o medicamento em causa com a indicação “manipulado”. A comparticipação de manipulados em vigor para o SNS é de 50% desde que estes estejam incluídos na FP ou no Formulário Galénico Português ou se constarem da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis [30].

Por fim, o **cálculo do preço de venda ao público** dos medicamentos manipulados por parte das farmácias de oficina é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem [31]. Resulta portanto da fórmula:

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

Os honorários da preparação são calculados com base num fator F de valor fixo, e que é atualizado anualmente.

A prescrição e preparação de manipulados encontram-se devidamente legisladas pelo DL n.º 95/2004, de 22 de abril [6], seguindo igualmente as Boas Práticas indicadas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho [29].

Durante o meu estágio tive a possibilidade de preparar um manipulado (Ácido Salicílico 5%) (Figura 6), embora seja, como já referido, uma prática pouco comum na FN.



Figura VIII - Medicamento manipulado realizado durante o meu estágio na FN.

12. Conclusão

É com enorme satisfação que termino esta última etapa do curso de Ciências Farmacêuticas e que louvo todas as pessoas que a tornaram possível e me ajudaram a dar o primeiro passo como profissional de saúde. Agradeço especialmente à excelente equipa da FN com quem tive oportunidade de aprender, trabalhar e evoluir, não só como profissional de saúde mas também como ser humano que sou.

Esta última fase do curso é crucial e prepara-nos para o mundo do trabalho e para os diferentes desafios que nos esperam. O maior deles é a própria profissão farmacêutica que exige uma atualização contínua de conhecimentos para dar resposta a todas as situações que possam surgir no quotidiano da farmácia comunitária. O farmacêutico assume portanto um papel de destaque na prestação de cuidados de saúde à comunidade promovendo incessantemente o uso racional do medicamento. Contudo o farmacêutico não é apenas o especialista do medicamento mas surge também como o profissional de saúde capaz de aconselhar os utentes nas mais variadas situações e proceder inclusive à monitorização de determinadas patologias como a Diabetes Mellitus, Obesidade, Dislipidémias, entre outras.

O farmacêutico deve manter uma relação de proximidade, cumplicidade e de confiança com os seus utentes para deste modo facilitar a adesão à terapêutica e para, conseqüentemente, melhor satisfazer as suas necessidades.

Ao longo deste período tive oportunidade de entender toda a logística da farmácia comunitária, participar nas várias atividades realizadas e testemunhar a melhor prestação de cuidados de saúde possível. Pude assimilar toda a informação necessária à dispensa de medicamentos e proceder finalmente a um atendimento adequado e personalizado, tanto de situações mediante prescrição médica como de aconselhamento em regime de automedicação.

Desse percurso frui não só a experiência da profissão em si, como a consciência de que a aprendizagem de um farmacêutico é para toda a vida e que apenas a busca do saber me permitirá estar à altura deste desafio que é ser farmacêutica.



Figura IX - Fotografia da FN (Moinhos da Barosa - Leiria).

13. Bibliografia

1. *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*, Conselho Nacional de Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos, 3ª Edição, 2009.
2. Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina.
3. Deliberação nº 2473/2007, de 28 de Novembro. Aprova os regulamentos sobre áreas mínimas das farmácias de oficina e sobre os requisitos de funcionamento dos postos farmacêuticos móveis.
4. Deliberação nº 1500/2004, de 7 de dezembro. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante.
5. *Atribuições e Intervenção da OF*. [Acedido a 27/03/2013]. Available from: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt>.
6. *Missão e Atribuições do INFARMED*. [Acedido a 27/03/2013]. Available from: <http://www.infarmed.pt>.

7. *O que é a ANF*. [Acedido a 27/03/2013]. Available from: <http://www.anf.pt>.
8. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento.
9. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.
10. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.
11. Ofício Circular n.º 100/2013, 9 de janeiro de 2013. Assunto relacionado com os registos de psicotrópicos e estupefacientes e com o envio de entradas e balanço.
12. Ordem dos Farmacêuticos, Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Aprovado em Assembleia Geral de 28/03/1998. Edição de 2010.
13. *Valormed*. [Acedido a 30/03/2013] Available from: <http://www.valormed.pt/>.
14. Lei n.º 11/2012, 8 de março de 2012. Prescrição por DCI
15. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Regras de prescrição e dispensa de medicamentos. Regulamenta a Lei n.º 11/2012, 8 de março de 2012
16. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. Regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.
17. Despacho n.º 15700/201, 1 de abril de 2013. Novos modelos de prescrição.
18. Ofício Circular n.º 1947/2013, 27 de maio de 2013. Conteúdo relacionado com as parcerias com os laboratórios farmacêuticos e término de alguns programas de apoio especial.
19. Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto. Revoga o anexo ao despacho n.º 2245/2003, de 16 de janeiro. Lista das situações de automedicação.
20. Decreto-Lei n.º 245/2012, de 09 de Novembro. Regulamentação dos produtos cosméticos.
21. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. Medicamentos de Uso Veterinário.
22. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro. Este Decreto-Lei transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva n.º 2009/9/CE, da Comissão, de 10 de fevereiro, que altera a

Diretiva n.º 2001/82/CE, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários.

23. Diretiva 93/42/CEE, 14 de Junho de 1993 e Decreto- Lei n.º 145/2009, 17 de Junho. Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos Dispositivos Médicos.
24. Decreto - Lei n.º 145/2009, 17 de Junho. Consolidação num único ato jurídico o regime aplicável aos DM e Dispositivos Médicos Implantáveis Ativos, facilitando assim a consulta e assegurando a coerência na interpretação e na aplicação das normas a estes produtos.
25. Wells, B.G. and DiPiro J.P., *Pharmacotherapy Handbook*. 7th Edition, 2008. New York. McGraw Hill Inc.
26. Polónia, Jorge, *Prevalência da hipertensão arterial e Consumo de sal em Portugal*. Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular. 2013. p. 8- 9
27. *Guidelines for the management of arterial Hypertension. European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2007. (28): 1462-1536. 51
28. *Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III (ATP III)*, by the Nation Cholesterol Education Program (NECP). 2004. Executive Summary.
29. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.
30. Despacho n.º 4572/2005, de 14 de fevereiro. Mantêm a comparticipação em 50% os preparados oficinais incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis.
31. Portaria n.º 769/2004, de 2 de Junho. Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados.

Capítulo II

Hepatotoxicidade mediada por fármacos e outros produtos medicinais:

Um estudo retrospectivo

1. Enquadramento teórico

1.1 Definição e conceitos

A lesão hepática induzida por fármacos (*drug induced liver injury - DILI*) é definida como uma lesão do fígado provocada pelo uso de fármacos, produtos à base de plantas, ou outros xenobióticos que conduzem à alteração das provas hepáticas, designadamente o aumento das aminotransferases, com a exclusão de outras etiologias [1].

A *DILI* é um problema de saúde pública com amplas implicações para os doentes, profissionais de saúde, indústria farmacêutica e para as próprias agências reguladoras governamentais [2]. Na verdade o insucesso de muitos fármacos em ensaios clínicos deve-se essencialmente a questões toxicológicas e de segurança, entre as quais a presença de toxicidade hepática que surge como fator preponderante para o efeito. Para além disso, a hepatotoxicidade constitui atualmente o principal fator para a suspensão de um fármaco do mercado e/ou ao aparecimento de restrições relativas ao seu uso [3].

A *DILI* severa pode conduzir a insuficiência hepática, transplante ou morte, no entanto, é um fenómeno raro, e é, salvo raras exceções, um fenómeno imprevisível e mal compreendido quanto à sua patogénese [2].

A evidência direta de hepatotoxicidade induzida por fármacos continua a representar um desafio na prática clínica, mercê não só de uma incidência relativamente baixa como também da ausência de um método “gold standard” de diagnóstico [4]. Atualmente não existe ainda nenhum teste específico de diagnóstico para *DILI*, de tal forma que o diagnóstico depende de um índice de suspeição elevado e baseia-se num conjunto de critérios que incluem a existência de uma relação temporal compatível, padrão bioquímico sugestivo, melhoria após suspensão do fármaco (com toxicidade conhecida), manifestações concomitantes de hipersensibilidade e exclusão de outras etiologias [3, 4]. Neste sentido, o médico deve decidir empiricamente pela descontinuação do tratamento ou sua substituição quando se suspeita de *DILI* [3].

No sentido de evitar esta subjetividade têm sido empregues escalas clínicas de causalidade, entre outros testes, as quais, embora constituam uma mais-valia, não permitem, contudo, estabelecer um diagnóstico definitivo [3, 4].

O estudo de *DILI* pode, portanto, tornar-se impreciso pela heterogeneidade da sua apresentação clínica e pela evolução da própria lesão, variando de elevações transitórias assintomáticas das enzimas hepáticas a insuficiência hepática e, em casos raros, a doença hepática crónica. O atraso no estabelecimento do diagnóstico, uma vez que requer a exclusão de outras causas de lesão hepática; a falta de critérios padronizados de diagnóstico específico para *DILI*; e a subnotificação de casos de *DILI* ou dos seus resultados finais são obstáculos encontrados e que dificultam todo o processo de investigação [5].

Assim, e de modo a estabelecer um registro de doentes que sofreram de *DILI* bem como desenvolver ferramentas aperfeiçoadas para ajudar no seu diagnóstico, foi criada, em 2003, a

Rede de Doença Hepática Induzida por Fármacos (*Drug-Induced Liver Injury Network - DILIN*) com o objetivo geral de estudar o problema de hepatotoxicidade [3].

1.2 Epidemiologia de *DILI*

A incidência de *DILI* é, em geral, pouco documentada, pois a maioria dos métodos de avaliação apresentam alguns inconvenientes, e a taxa de subnotificação é elevada, pelo que os dados disponíveis, provêm, normalmente, de estudos retrospectivos com informação insuficiente, particularmente, no que respeita à automedicação e à utilização de produtos à base de plantas (*herbal medicinal products*) [6]. Para além disso, muitos dos estudos realizados incluem apenas doentes sintomáticos, o que pode subestimar o número real de casos ocorridos [6].

Atualmente, a nível mundial, a taxa de incidência anual estimada de *DILI* é de 13,9 a 24,0 por 100.000 habitantes [1].

Globalmente, a faixa etária predominante neste tipo de episódio diz respeito à 5ª e 6ª década de vida (50-60 anos), predominando o padrão bioquímico hepatocelular e uma frequência de óbito ou transplante de 1,3 a 10,1% [7].

A hepatite tóxica corresponde a aproximadamente 0,2% de todos os internamentos hospitalares e a 2-3% de internamentos por efeitos adversos de fármacos [8].

Apesar da sua incidência reduzida (0,0139 a 0,024% por ano)[1], as hepatites tóxicas representam cerca de 25% dos casos de insuficiência hepática aguda com prognóstico reservado e possuem uma representação percentual de 12% relativamente à taxa de mortalidade por novos casos/ano [8].

A frequência de *DILI* associada a fármacos específicos não é totalmente conhecida [9]. No entanto, foram já identificadas mais de 1200 substâncias farmacológicas com potencial de desencadear fenómenos de hepatotoxicidade [7]. De acordo com a literatura disponibilizada surgem como causas principais de *DILI* os antibióticos, como a amoxicilina associada a ácido clavulânico, tuberculostáticos e sulfonamidas, os antidepressivos, analgésicos, como os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e paracetamol, os hipoglicemiantes, os agentes imunomoduladores e os produtos naturais, registando-se um crescente número de casos reportados em todo o mundo que importa indagar e melhor compreender [2, 7, 10, 11].

O paracetamol, um dos analgésicos mais consumidos em todo o mundo, surge como causa principal de *DILI* nos Estados Unidos e no Reino Unido, e a sua incidência tem vindo a aumentar progressivamente ao longo dos anos (nos EUA aumentou de 28% em 1998 para 51% em 2003)[12].

Na verdade a *DILI* é também influenciada por fatores geográficos e culturais, observando-se uma grande heterogeneidade relativamente à sua etiologia [7]. Nos países ocidentais foram essencialmente os produtos advindos do mercado farmacêutico os principais responsáveis por *DILI*, enquanto nos países orientais o consumo de chás, ervas medicinais e suplementos dietéticos constituiu o fator *major* para o efeito [7]. Todavia, esta é uma prática que começa

a enraizar-se também no ocidente e que contribui, concomitantemente com a introdução contínua de novas moléculas no mercado, para o aumento deste tipo de episódios [5]. Atualmente são mais de 1000 os produtos naturais que têm associados casos de hepatotoxicidade idiossincrática [2], apesar da sua incidência no nosso país ser largamente desconhecida.

Relativamente ao mecanismo de hepatotoxicidade, e como será explicado posteriormente, a maioria dos casos de *DILI* é resultado de respostas metabólicas idiossincráticas ou dependentes da dose, que representam, atualmente, cerca de 13% dos casos de insuficiência hepática aguda nos EUA [1, 5]. Na realidade, a *DILI* não só constitui a causa primária de insuficiência hepática aguda nos EUA e na península Escandinava [6], como é também um aspeto a considerar no diagnóstico diferencial quando identificados valores anormais de enzimas hepáticas em indivíduos assintomáticos ou com sintomas mínimos [3].

1.3 Classificação de *DILI*

A *DILI* é comumente classificada em hepatotoxicidade intrínseca (ou de tipo A) versus idiossincrática (ou de tipo B), e esta última em alérgica ou não alérgica [8, 9]. As reações de tipo A são consideradas dependentes da dose e são previsíveis de ocorrer quando ultrapassado o seu limiar máximo (dose máxima tolerada) e possuem normalmente um curto período de latência [8]. Em contrapartida, as reações de tipo B podem ocorrer imprevisivelmente, sem clara evidência de dependência da dose e geralmente em níveis terapêuticos [3].

A hepatotoxicidade idiossincrática alérgica é por sua vez caracterizada pela presença de sintomas e sinais típicos de reações imunitárias adaptativas, incluindo febre, reações cutâneas, eosinofilia, a formação de auto-anticorpos, e um tempo de latência curto particularmente após reexposição [9].

Embora estas classificações sejam úteis em termos didáticos, não devem ser consideradas estanques pois a lesão celular metabólica dos hepatócitos, a participação de outras células hepáticas e ativação de mecanismos imunes estão interligados de uma forma estreita e sujeitos à modulação de vários fatores predisponentes, tanto ambientais como individuais [8]. Uma substância pode ser intrinsecamente hepatotóxica, ou então pode dar origem a um metabolito tóxico, que o tecido hepático pode ter ou não capacidade de depurar. A incapacidade para eliminar xenobióticos, quer por ineficácia dos sistemas enzimáticos hepáticos, quer por elevada concentração local, poderá desencadear vários mecanismos pelos quais pode surgir lesão no tecido hepático [8].

Estudos efetuados revelam também que uma dose única de 100 mg ou mais, comparativamente a uma dose diária de 10 mg ou menos aumenta o potencial hepatotóxico do fármaco assim como o próprio risco de hepatotoxicidade idiossincrática [6]. Para além disso existem moléculas, como a isoniazida, por exemplo, que atuam tanto como hepatotoxinas intrínsecas associadas a situações moderadas como medeiam reações graves idiossincráticas [9]. O paracetamol é, pelo contrário, um exemplo de uma hepatotoxina

intrínseca clássica em doses compreendidas entre 10 a 15 g/dia (em alguns indivíduos), que pode igualmente despoletar eventos idiossincráticos em doses terapêuticas (doses inferiores a 4g/dia) [9]. Para além disso a *DILI* idiossincrática, de um modo geral, raramente surge com doses inferiores a 10 mg/dia [9]. Assim, embora haja diferença entre os conceitos apresentados estes não devem ser completamente dissociados nem haverá legitimidade suficiente para classificar uma substância como impreterivelmente intrínseca ou idiossincrática.

A maioria dos casos de *DILI* são reações idiossincráticas [6], que, devido à sua imprevisibilidade, com já relatado, são consideradas as mais graves [3]. Do termo grego “mistura de características”, as reações idiossincráticas são resultado da combinação de fatores genéticos e não genéticos que aumentam a suscetibilidade individual a determinados agentes que, por sua vez, amplificam a expressividade da toxicidade intrínseca de um fármaco (ou de um metabolito) [3, 6]. O fenómeno descrito além de raro, não beneficia da existência de modelos animais validados para estudar reações idiossincráticas de *DILI*, pois estas são reações inusitadas e inerentes à condição humana [3]. Para além disso os seres humanos não podem ser objeto de estudo por si só e em primeira mão, pelo que os melhores modelos disponíveis para estudar a *DILI* idiossincrática são os raros doentes que já experienciaram o fenómeno [3]. Este evento é, como podemos perceber, um processo bastante complexo no qual o potencial tóxico do fármaco, fatores genéticos e adquiridos bem como as falhas individuais nos processos adaptativos que limitam a extensão da lesão, determinam a suscetibilidade à ocorrência de hepatotoxicidade idiossincrática (Tabela 1) [6]. O risco de insuficiência hepática aguda associada com hepatotoxinas idiossincráticas é no entanto geralmente inferior a 1 por 10.000 indivíduos expostos [9], embora muitas possam ainda não ter sido detetadas. Em contrapartida a sobredosagem com paracetamol, um exemplo clássico do efeito dependente da dose, constitui a principal causa de insuficiência hepática aguda nos EUA e no Reino Unido [9].

1.4 Classificação laboratorial de lesão hepática

A nível laboratorial a reação hepatotóxica pode também ser classificada como citolítica, colestática ou mista - consoante os valores de alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e relação entre ambas (Tabela 1) [8].

Tabela I - Classificação laboratorial de hepatotoxicidade [8]. LSN - limite superior normal.

| | ALT | FA | ALT/FA |
|--------------|---------|---------|--------|
| Citolíticas | >2x LSN | Normal | ↑ (>5) |
| Colestáticas | Normal | >2x LSN | ↓ (<2) |
| Mistas | >2x LSN | >2x LSN | 2-5 |

As reações hepatotóxicas mais frequentes apresentam-se com quadros de citólise moderada a severa, clinicamente indistinguíveis de uma hepatite viral aguda [8].

Existem ainda outras denominações possíveis num contexto de hepatotoxicidade, como:

Tabela II - Padrões de lesão hepática [8].

| Tipo de lesão | Exemplos | Características gerais |
|---------------------|--|--|
| Lesão hepatocelular | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol ▪ Halotano | Dependência da dose Falência orgânica |
| Fibrose | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vitamina A ▪ Metotrexato | Perisinusoidal Podem conduzir a cirrose |
| Colestase | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amoxicilina/ácido clavulânico* ▪ Quinolonas ▪ Hormonas sexuais | *Mimetiza icterícia obstrutiva Dependência da dose Reversíveis |
| Vascular | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Contraceptivos orais e outros Esteroides ▪ Azatioprina | Efeitos pro-trombóticos Dependência da dose |
| Neoplásica | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Esteroides em geral (anabolizantes inclusive) | Muito rara |

1.5 Fatores de risco para hepatotoxicidade

Apesar das reações de hepatotoxicidade serem, na sua maioria, imprevisíveis, existem alguns fatores que predispõem mais facilmente à ocorrência de um episódio de lesão hepática (Tabela 3) [6,8].

Tabela III - Fatores de risco para hepatotoxicidade [8].

| | | |
|--|--|--|
| Idade | Idosos | INZ, MTX, AINE's, Paracetamol, Penicilinas |
| | Crianças | Eritromicina, Valproato |
| Sexo | Mulheres | Diclofenac, Sulindac, INZ, Penicilinas, Halotano |
| | Homens | Azatioprina |
| Interação com outros fármacos | Indutores do Cit. P450 | Halotano, INZ, Valproato, Paracetamol, Álcool |
| | Inibidores da β -ox mitoc. | Amidarona, Valproato |
| Características individuais | Doença hepática (cirrose) | INZ, MTX, Paracetamol, BZD |
| | Dça de Still | Aspirina |
| | Ins. Renal | Alopurinol, MTX |
| | Obesidade | Halotano, Paracetamol, MTX |
| | SIDA | Penicilinas, Sulfamidas |
| | Exposição repetida | Halotano |
| | Polimorfismos Enzimáticos | Quadro 2 |
| | | |
| Estado de Nutrição | Alcoólicos, Dças neoplásicas, idosos, indigentes | ↓ Glutatião, ↑ toxicidade por paracetamol |
| INZ – Isoniazida, MTX – Metotrexato, AINE's – Antiinflamatórios não esteroides, BZD – Benzodiazepinas. | | |

Relativamente ao género, as mulheres parecem ser, de uma forma geral, mais propensas à hepatotoxicidade que os homens [8].

A hepatotoxicidade é normalmente rara nas crianças, embora algumas formas idiossincráticas de reação a determinados fármacos possam ter uma incidência superior relativamente aos adultos [8]. Em contrapartida, os idosos constituem um grupo de risco para este evento devido à redução do volume hepático assim como do fluxo sanguíneo, o que consequentemente contribui para uma diminuição da clearance hepática [8, 13] .

A existência de doença hepática prévia, como cirrose, condiciona a metabolização, pela diminuição do fluxo sanguíneo hepático e diminuição da síntese de proteínas, condicionando, por conseguinte, o volume de distribuição e a capacidade de transporte da albumina plasmática [8].

A suscetibilidade de determinados indivíduos com Doença de Still (aos salicilatos) assim como a presença de patologias autoimunes, como a infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), parecem favorecer o aparecimento de hepatotoxicidade [8].

A ingestão de álcool pode constituir também um importante e sinérgico fator no processo de toxicidade hepática, tal como exposições anteriores a determinados fármacos (por um mecanismo de sensibilização para reações hepatotóxicas mediadas imunologicamente) [8].

A insuficiência renal por dificultar a excreção de fármacos ou metabolitos é claramente um fator predisponente, assim como as deficiências nutricionais (por depleção hepática de glutatião) e a polimedicação [6, 8, 13].

Para além dos fatores mencionados, e como podemos observar na tabela 4, existem vários polimorfismos genéticos de enzimas que condicionam fenotipicamente a sua atividade e que podem determinar uma maior probabilidade de hepatotoxicidade mediada por determinadas substâncias.

Tabela IV - Polimorfismos enzimáticos [8].

| Sistema Enzimático | | Fármacos implicados |
|----------------------------|----------|---|
| Tiopurina metiltransferase | | Azatioprina |
| Cit. P450 | CYP 2D6 | Bloqueadores β , A.D. tricíclicos, clorpromazina, perhexilina |
| | CYP 2C19 | Benzodiazepinas, bloqueadores β , nilutamida, glicocorticoides, esteroides sexuais, cetoconazol, omeprazol, warfarina |
| N-acetilação | NAT2 | INZ, cafeína, sulfamidas, procainamida, hidralazina, dapsona, acebutolol |
| Sulfoxidação | | Clorpromazina, estrogéneos? |
| Glutatião sintetase | | Paracetamol, metronidazol, nitrofurantoina |
| Glutatião S-transferases | | Tacrina?, carcinogénios |

1.6 Papel do fígado e metabolização hepática

O fígado, considerado "*the metabolic clearing house*" [14], desempenha um papel primordial na biotransformação e depuração de xenobióticos, sendo o principal responsável pelas últimas etapas (metabolismo e excreção) do processo de ADME³. Encontra-se estrategicamente interposto entre o local de absorção e a circulação sistémica, o que contribui para o seu extraordinário poder depurativo, tanto de substâncias exógenas como endógenas [8, 14]. É portanto o órgão *major* no que respeita à toxicidade farmacológica, sendo, por outro lado, e pelos mesmos motivos, alvo preferencial de toxicidade induzida por fármacos [8, 14].

³ Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

A maior parte dos fármacos sofrem metabolismo hepático pelo que o bom funcionamento do fígado é imprescindível. Contudo surgem muitas vezes situações de hepatotoxicidade que podem conduzir a patologias hepáticas graves, comprometendo seriamente a vida dos doentes. A toxicidade hepática pode ser provocada de uma forma direta pelo próprio fármaco ou pelos seus metabolitos, que são normalmente os principais responsáveis pelo processo de *DILI* [13, 14].

Em geral as reações de biotransformação geram produtos mais polares e com menor atividade. Todavia, é importante referir que os mesmos sistemas que transformam os fármacos em metabolitos inativos e que facilitam a sua eliminação do organismo podem, em determinados casos, gerar metabolitos tóxicos e carcinogénicos extremamente reativos, estando todos os órgãos suscetíveis a esse efeito [14]. Muitas vezes, as reações metabólicas geram metabolitos eletrófilos que podem reagir com macromoléculas, tais como o DNA, o RNA e as proteínas comprometendo a função celular, e podendo, eventualmente, causar a morte da própria célula e a toxicidade do(s) órgão(s) envolvido(s) [14].

Um exemplo clássico de hepatotoxicidade são os anestésicos halogenados, como o halotano, que apresenta duas formas conhecidas de hepatotoxicidade [8]. Este fármaco não só parece despoletar um aumento previsível das aminotransferases em 30% dos doentes expostos, como é também responsável pela manifestação de uma toxicidade hepática rara mas potencialmente fatal, que surge com um quadro clínico muito característico de hepatite fulminante [8]. Pensa-se que a toxicidade estará relacionada com um metabolito tri-fluoroacetilado que induz uma resposta imunológica com produção de auto-anticorpos anticitocromo P450 2E1 [8].

Metabolismo/Biotransformação

As reações de biotransformação ou metabolismo são classificadas como reações de fase I - funcionalização - e reações de fase II - conjugação.

Reações de fase I - Neste tipo de reações grupos polares são adicionados às moléculas lipofílicas através de reações de *oxidação, redução ou hidrólise*, havendo, de um modo geral, um aumento de polaridade e perda de atividade farmacológica [13, 14].

Estas reações são catalisadas predominantemente por uma superfamília designada de citocromo P450 (CYP) que funcionam sobretudo como oxidases, possuindo como co-fator o NADPH citosólico [8, 13]. Esta família de CYP contém mais de 50 proteínas organizadas em 18 famílias (ex.: CYP2) e 43 subfamílias (ex.: CYP2E1); acreditando-se que as isoenzimas das famílias CYP1, CYP2 e CYP3 são as mais importantes no metabolismo hepático de substâncias exógenas e toxinas, com uma pequena contribuição do CYP4 [6]. O principal responsável pelo processo de metabolização é o CYP3A4, catalisando a biotransformação de mais de 50% dos medicamentos utilizados na prática clínica [14].

A atividade das isoenzimas CYP é influenciada por diversos fatores que podem alterar a atividade enzimática e eventualmente conduzir ao aumento de toxicidade dos compostos (tanto pela redução da conversão em metabolitos não-tóxicos como por aumento da conversão em metabolitos tóxicos) ou, por outro lado, reduzir a eficácia terapêutica (aumento da velocidade do metabolismo do fármaco ativo) [14].

A saturação das vias de destoxificação é um dos exemplos que pode conduzir a hepatotoxicidade, como é o caso do paracetamol (hepatotoxina intrínseca clássica), que em doses terapêuticas é um fármaco seguro mas que pode tornar-se tóxico, especialmente a nível hepático, quando administrado em doses superiores às recomendadas [14]. A metabolização do paracetamol pelo citocromo P450-II-E1 resulta na formação de *N-acetil-p-benzoquinona* (NAPQI), que é rapidamente inativada por ligação covalente ao glutatião; todavia, no caso de sobredosagem, a qual conduz ao excesso deste metabolito, ou caso haja depleção de glutatião, a NAPQI liga-se a proteínas celulares (originando a sua desnaturação e perda de função) provocando peroxidação lipídica [8].

Reações de fase II - Estas reações levam à formação de uma ligação covalente entre o grupo funcional do composto original ou de um metabolito de fase I e metabolito ácido glucurónico, sulfato, acetato, glutatona, glicina ou grupo metilo [8, 14]. Após a fase I muitos dos compostos não apresentam polaridade suficiente para serem excretados, pelo que são submetidos a reações de fase II [14]. Por conseguinte, surgem conjugados (através de reações via UDP-glucuronil transferases, sulfotransferases e glutatona S-transferases) altamente polares e geralmente inativos (não tóxicos) que são rapidamente excretados na urina e nas fezes [14].

Porém existem exceções e podem surgir compostos que ao sofrerem glucuronidação se tornam mais potentes, como é exemplo a morfina que origina um metabolito analgésico de maior potência (morfina-6-glucuronido) [14].

1.7 Mecanismos de lesão hepática

A *DILI* pode ser classificada, segundo características clínicas e os resultados laboratoriais apresentados, como já antes referido, assim como por achados histológicos e pelo mecanismo patogénico subjacente [5]

A maior parte dos efeitos tóxicos provocados por fármacos resultam em necrose hepática ou apoptose celular. Estes desfechos são resultado de vários mecanismos de agressão como: ligação covalente a estruturas celulares, peroxidação lipídica, reações de oxidação, depleção de glutatião; das quais resultam, muitas vezes, alterações mitocondriais, alterações do citoesqueleto celular ou alterações da homeostase iónica (Esquema 1) [8]. O seu desenlace dependerá essencialmente da extensão do envolvimento mitocondrial e do balanço entre fatores ativadores/inibidores de vias intracelulares de sinalização [8].

Existem ainda outros intervenientes, como citocinas (TNF, IL 1, IL 8), intermediários reativos de oxigénio, entre outros, que podem também lesar direta ou indiretamente (ativação de outras vias) os hepatócitos [8].

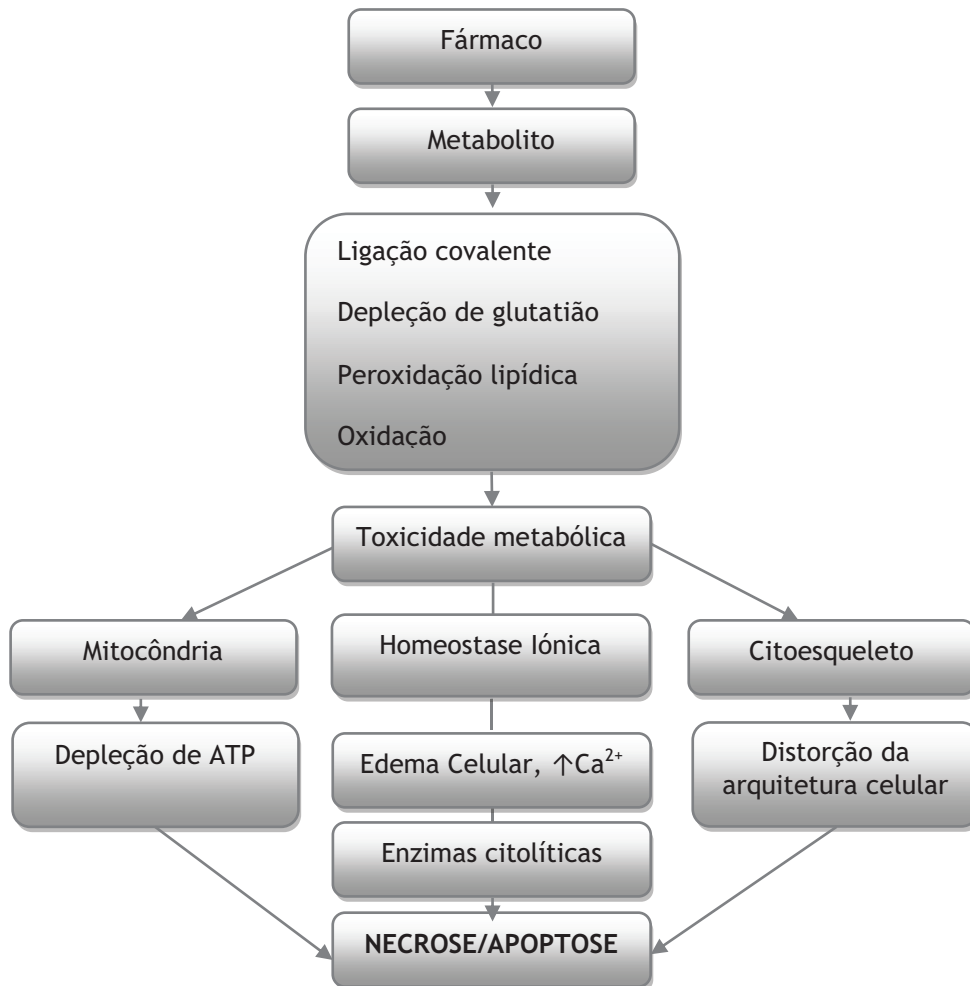


Figura I - Lesão hepática metabólica [8].

1.8 Diagnóstico de *DILI*

O diagnóstico de *DILI* não é um diagnóstico exato nem definitivo; e a sua apresentação clínica pode ser consideravelmente distinta entre diferentes indivíduos podendo inclusivamente mimetizar outras formas de doença hepática aguda e crónica [5].

Embora seja essencial perceber precocemente qual ou quais os agentes agressores para assim proceder à sua suspensão e prevenir a evolução para formas mais severas ou crónicas da doença, não existem efetivamente marcadores específicos ou testes para a hepatite tóxica, pelo que o seu diagnóstico é maioritariamente clínico [4, 6, 8].

Na ausência de um método “gold standard”, o diagnóstico depende das “evidências circunstanciais”, da exclusão de outras etiologias, da avaliação das manifestações clínicas (quando presentes), e sua relação entre a iniciação e descontinuação do fármaco ou produto suspeito [6].

Existem, no entanto, alguns testes para auxiliar no diagnóstico que, embora mais específicos, são de execução difícil e não se encontram disponíveis no quotidiano clínico (exemplo: testes de reatividade linfocitária, antigénios ex-vivo, técnicas especiais com inibidores de prostaglandinas, testes de transformação linfoblástica, entre outros) [4, 8].

Na ausência de outras etiologias, a evidência de hepatotoxicidade por reação iatrogénica compreende essencialmente um período de 4 a 90 dias após o início de um fármaco [8]. Se surgir uma reação de tipo hepatite (citólise) nos 15 dias seguintes ou de colestase nos 30 dias seguintes à suspensão de um fármaco, a relação causal com este é ainda possível. Após 8 dias da suspensão terapêutica, e para mais uma vez corroborar o diagnóstico de *DILI*, os valores de alanina aminotransferase devem diminuir mais de 50% durante esse período [8].

Caso se trate de uma reação colestática a diminuição da fosfatase alcalina e de bilirrubina sérica é normalmente mais lenta, pelo que a sua diminuição em 50% das aminotransferases pode demorar mais de 6 meses [8].

A exacerbação dos sintomas e/ou alterações analíticas com a reintrodução do fármaco é virtualmente diagnóstica. Isto acontecerá em situações acidentais, pois a reintrodução propositada com fins de diagnóstico é, como seria de esperar, eticamente reprovável [8].

Após várias reuniões de consenso, e com a finalidade de facilitar o diagnóstico de *DILI*, foi proposto um sistema de avaliação de causalidade de lesão hepática por uma determinada substância, através de dados clínicos. Como exemplo temos a escala proposta em 1997 pelos portugueses Maria e Vitorino (anexo 10), validada numa população portuguesa; e a escala de CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*), mais complexa e atualmente mais referenciada para a classificação de *DILI* que a anterior. Esta última inclui critérios cronológicos, fatores de risco prévios do doente, terapêutica concomitante, exclusão de outras causas de doença hepática, dados bibliográficos e resposta à reintrodução da terapêutica.

O prognóstico do doente pode também ser mais ou menos positivo, consoante a magnitude de elevação das transaminases e a coexistência ou não de manifestação icterícia.

A elevação das transaminases é geralmente a primeira manifestação de que há uma alteração hepática. Uma elevação de transaminases séricas (3 vezes o LSN) concomitantemente com a presença de icterícia (valores de bilirrubina 2 vezes superior ao normal) está associada a um pior prognóstico comparativamente à elevação isolada das mesmas [13].

A *DILI* é normalmente considerada subclínica ou de escassa evidência se os valores de alanina aminotransferase forem cerca de 3 vezes inferiores ao LSN. As elevações pouco acentuadas de alanina aminotransferase são normalmente rapidamente resolvidas após a descontinuação do fármaco, pelo que o tempo de resolução varia normalmente de semanas a poucos meses [13].

1.9 Enquadramento do Centro Hospitalar Cova da Beira

O Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), inaugurado em janeiro de 2000, encontra-se situado junto à Serra da Estrela, ponto mais alto de Portugal continental, na região Interior Centro.

É constituído por dois hospitais (Covilhã e Fundão) e também pelo Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. O CHCB acolhe cerca de 4 concelhos do distrito de Castelo Branco (Covilhã, Fundão, Belmonte e Penamacor), consagrando serviços de elevada qualidade e confiança ao dispor de uma população heterogénea constituída por aproximadamente 90 000 habitantes.

Neste local encontramos profissionais competentes e dedicados, os quais trabalham incansavelmente para garantir todas as condições necessárias para a melhor prestação possível de cuidados de saúde à comunidade.

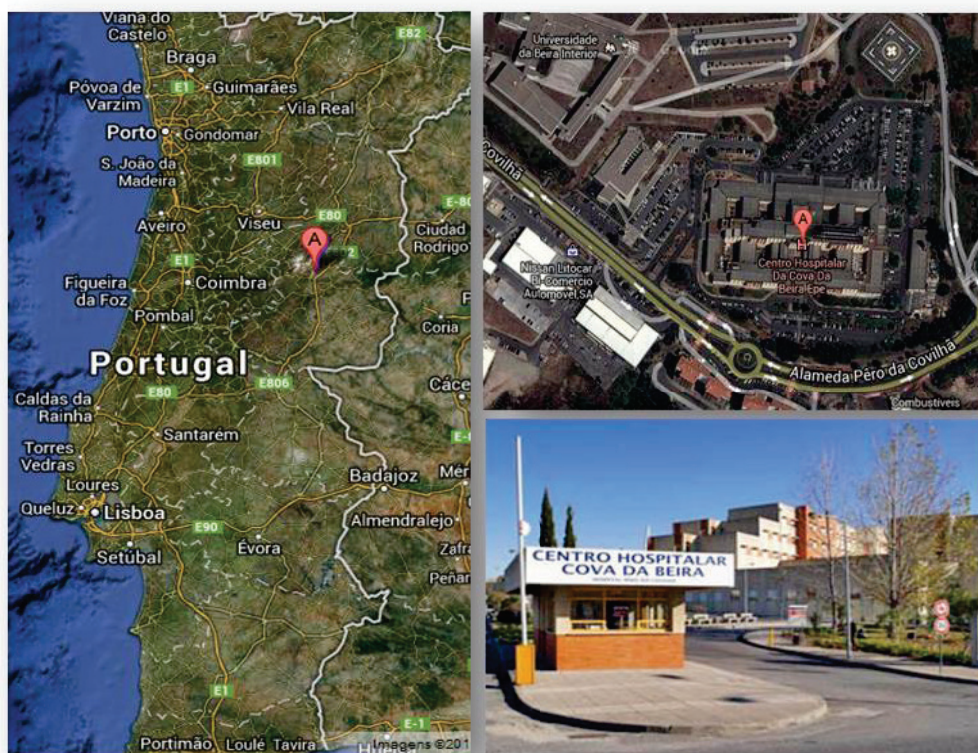


Figura II - Localização do Centro Hospitalar Cova da Beira.

2. Objetivos e seleção do tema

A lesão hepática provocada por fármacos é uma realidade cada vez mais presente, contudo a subnotificação deste tipo de casos e a dificuldade no processo de identificação dos mesmos dissimula os seus resultados, motivo pelo qual deve ser estudada e melhor compreendida.

A constante introdução de medicamentos no mercado, assim como o consumo crescente de produtos naturais (*herbal medicinal products*) e a própria automedicação constituem fatores, entre muitos outros, que contribuem para o aumento do número de casos, pelo que é necessário investigá-los de modo a proceder à sua prevenção e/ou permitir um melhor controlo dos mesmos.

A lesão hepática é um efeito adverso comum a muitos fármacos, o que por vezes pode negligenciar este tipo de situações e conduzir eventualmente a desfechos mais graves.

Até à data parecem ser poucos os estudos elaborados neste sentido, e muitos são os alertas para que este tipo de estudos seja realizado.

Assim, este trabalho pretende alertar para a necessidade de mais investigação neste âmbito, constituindo um ponto de partida para uma análise futura mais aprofundada.

O presente estudo teve portanto como objetivo detetar e analisar casos de hepatotoxicidade mediada por fármacos e outros produtos medicinais numa pequena população, bem como perceber quais os principais fármacos envolvidos neste processo.

Para tal foram delineados os seguintes objetivos específicos:

- Revisão bibliográfica de informação disponível sobre o tema;
- Obtenção de uma lista de episódios relativos aos códigos ICD-9 correspondentes a hepatite iatrogénica no CHCB;
- Recolha e análise dos casos relativos a *DILI (drug induced liver injury)*;
- Identificação dos principais fármacos envolvidos no processo de *DILI* no decorrente estudo;
- Perceção e identificação de casos resultantes do consumo de produtos medicinais e/ou suplementos alimentares;

3. Material e Métodos

3.1 Tipo de estudo e seleção da população

Foi realizado um estudo descritivo e de carácter retrospectivo através da observação e análise de processos clínicos de doentes do CHCB.

Os dados analisados corresponderam a um período de nove anos, de 2002 a 2011, e os doentes incluídos no estudo foram todos aqueles cujo episódio clínico se identificasse com os códigos relativos a *Hepatite Iatrogénica Medicamentosa ou Hepatite não específica* (573.3 e 570).



Figura III - Esquema representativo da seleção da população em estudo.

3.2 Procedimento

Para a realização do presente estudo foi dirigida uma carta (em anexo) ao Sr. Presidente do Conselho de Administração do CHCB, Prof. Doutor Miguel Castel-Branco Craveiro Sousa, assim como à Diretora dos Serviços Farmacêuticos do CHCB, com um pedido de colaboração para a realização da minha dissertação de mestrado. Para além do pedido propriamente dito seguiu também um pequeno texto elaborado com a finalidade de explicar o objetivo do projeto contextualizando-o quanto à sua natureza. Seguidamente surgiu a necessidade de enviar o mesmo requerimento para os serviços de Gastroenterologia, Urgência Geral e para o Gabinete de Estatística, Planeamento e Informação (GEPI) procedendo ao alargamento do estudo.

3.3 Recolha de dados

Após aprovação do estudo pela direção e por todos os organismos envolvidos, foi-me fornecida, pelo GEPI, uma lista em formato Excel dos episódios clínicos relativos ao tema.

A listagem apenas contemplava os episódios cujos códigos corresponderiam, à partida, a casos de hepatite não específica, hepatite iatrogénica medicamentosa ou outros diagnósticos da mesma natureza. Para além da codificação inerente, a lista detinha igualmente informação sobre: n.º de processo do doente e n.º de episódio em particular; idade; sexo; data de admissão no Hospital e data da alta (apenas a partir de 2008); e veredito de óbito ou não.

A recolha de dados foi efetuada durante três semanas, espaçadas no tempo, no Arquivo do CHCB, local que me foi indicado para o efeito. Deste modo, diariamente eram-me entregues os processos clínicos dos doentes incluídos na lista, os quais analisei exaustivamente.

Quando, por algum motivo, o episódio pretendido não se encontrava no processo clínico do doente, tive oportunidade de, sob supervisão, analisar o processo em causa informaticamente através do SAM (Serviço de Apoio Médico).

Os dados foram recolhidos e analisados de modo a garantir-se sempre a confidencialidade e o cumprimento de todos os princípios éticos aplicáveis a este tipo de estudos.

3.4 Análise dos Dados

Para tratamento estatístico dos dados obtidos foi utilizado o programa Microsoft Office Excel 2007®.

O estudo incluiu todos os doentes com registo de episódio principal, secundário ou terciário de *DILI*, desde o ano 2002 a 2011. Para tal foi utilizada a codificação ICD-9 (*Conjunto de códigos de diagnósticos e de procedimentos utilizados para classificação e codificação da informação de morbilidade e mortalidade para fins estatísticos e para indexação dos registos hospitalares por doença e intervenções cirúrgicas, para armazenamento e pesquisa*) [15], a qual não possui códigos totalmente específicos para a lesão hepática induzida por fármacos. Deste modo foi elaborado um *screening*, o qual excluiu códigos ICD-9 referentes a doença hepática alcoólica, doença hepática crónica, infeção, hipertensão portal, síndrome hepatorenal, hepatite provocada vírus (hepatite B e C, por exemplo), entre outros. O procedimento de seleção neste sentido foi semelhante ao realizado por Carey *et al* (2008) na Clínica Hospitalar Mayo, no estado de Arizona (USA), num estudo igualmente retrospectivo e com o mesmo intuito (detecção de casos de hepatotoxicidade induzida por fármacos) [16].

Deste modo não existiram outros critérios de exclusão, se não os mencionados, pelo que todos os doentes poderiam estar incluídos no estudo desde que decorrido um episódio de hepatite não específica ou hepatite iatrogénica medicamentosa, identificadas com os códigos ICD-9: 573.3 e 570.

Por forma a facilitar o estudo e porque a diferente codificação (570 e 573.3) não é relevante para o trabalho individualmente, a amostra populacional resultou da soma dos resultados de ambos os códigos assim como dos três diagnósticos incluídos no estudo, como podemos observar na tabela 5.

Tabela V - Estratégia de codificação ICD-9 e amostra populacional obtida no estudo [16].

| | Diagnóstico principal | Diagnóstico secundário | Diagnóstico terciário | Total de casos por código ICD-9 |
|--------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| 573.3 | 65 | 52 | 36 | 153 |
| 570 | 31 | 12 | 11 | 54 |
| Total de casos por diagnóstico | 96 | 64 | 47 | 207 (amostra em estudo) |

O tratamento de dados foi portanto um procedimento simples, que permitiu perceber, através da elaboração de tabelas e gráficos, a prevalência de *DILI* relativamente ao sexo e idade e quais os fármacos envolvidos neste processo. Para tal recorreram-se a funções do programa Excel, utilizando para o efeito algumas variáveis quantitativas, como a média, e variáveis qualitativas, apresentadas sob a forma de percentagem ou número absoluto.

4. Resultados e discussão

4.1 Caracterização da amostra

A lista cedida pelo GEPI contemplava 285 casos, dos quais 78 foram descartados pela incompatibilidade com os objetivos pretendidos (não correspondiam aos códigos 573.3 ou 570). Deste modo a amostra consistiu em 207 doentes (n=207), como demonstrado anteriormente (Tabela 4).

Relativamente ao género, dos 207 casos analisados, 120 corresponderam ao sexo masculino e 87 ao sexo feminino, o que se traduziu percentualmente em 58% vs. 42%, respetivamente (Gráfico 1).

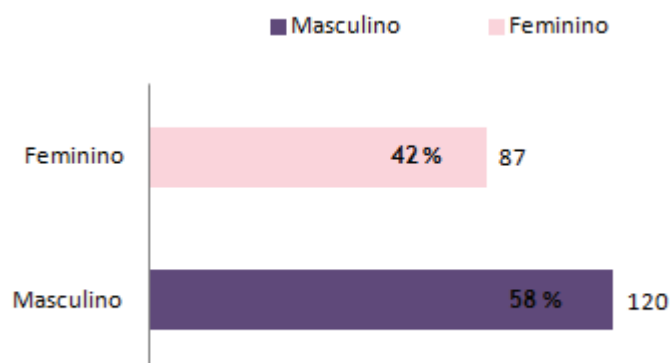


Gráfico 1 - Distribuição populacional da amostra em estudo relativamente ao género.

Estes resultados foram comparáveis a um estudo realizado por Meier *et al* (2005) em Zurique (Suíça), do qual resultou, coincidentemente e igualmente, em 42% de casos de *DILI* no sexo feminino e 58% no sexo masculino [17]. Contudo na investigação levada a cabo por Carey *et al* (2008) o sexo feminino prevaleceu relativamente ao masculino [16].

Embora haja literatura que refira que, na globalidade, as mulheres são mais propensas à hepatotoxicidade que os homens [8], vários estudos realizados demonstram o contrário. Um estudo efetuado para avaliar a incidência de hepatotoxicidade registou, durante um período de 10 anos, uma distribuição similar entre os dois sexos [6]. Para além disso revelou também que a incidência registada em doentes com idade igual ou superior a 60 anos é mais elevada em indivíduos do sexo masculino [6]. Contudo, e efetivamente, a hepatite auto-imune

desencadeada por fármacos parece ser mais comum no sexo feminino [6]. Um exemplo clássico neste sentido é o diclofenac, cuja hepatotoxicidade tem sido maioritariamente reportada em mulheres que sofrem de osteoartrite [6].

A meu ver, e perante a literatura consultada, não haverá legitimidade suficiente para prever neste sentido uma maior ou menor propensão de ocorrência de *DILI* num sexo em detrimento de outro. Os dados obtidos nos estudos, inclusive os do subsequente trabalho, corroboram esta ideia que pode ser facilmente compreendida pelo simples fato de, na anatomia humana, não existir motivo, à partida, para que sejam maioritariamente os homens ou as mulheres alvo deste tipo de situação. Para além disso os resultados obtidos baseiam-se em estudos retrospectivos pelo que o maior número de casos registados no sexo feminino pode ser apenas resultado do maior consumo de fármacos e/ou de outros produtos medicinais, como os *herbal medicinal products*, por parte do mesmo.

Existem no entanto outros fatores, como fatores genéticos, maior suscetibilidade idiossincrática, polimedicação, doenças subjacentes, entre outros, que podem efetivamente influenciar este processo e contribuir mais facilmente para a manifestação de lesão hepática.

Como podemos observar nos gráficos posteriormente apresentados, os doentes foram distribuídos em três grupos, organizados segundo faixas etárias: dos 0 aos 17 anos (primeiro grupo); dos 18 aos 64 (segundo grupo); e a partir dos 65 anos, inclusive (terceiro grupo).

A média global de idades foi de 58,3 ($\pm 20,4$), sendo o valor mínimo 0 (correspondente a meses de idade) e o máximo 92 anos.

A média de idades obtida no presente estudo foi consistente com a investigação realizada nos EUA por Carey *et al* (2008) e com o estudo elaborado por Meier *et al* (2004), que revelaram uma média de idades de 59 ($\pm 17,9$) [16] e de 61 anos [17], respetivamente.

Quanto aos resultados propriamente ditos, estes foram primeiramente analisados conforme a etiologia do diagnóstico estabelecido.

Segundo o estudo realizado por Meier *et al* (2004) 1 em cada 100 doentes hospitalizados desenvolvem *DILI* durante o internamento [17]. Durante a análise dos processos clínicos dos doentes em estudo foi perceptível a maior incidência de episódios decorridos após instauração da terapêutica, já em meio hospitalar, relativamente aos episódios identificados pelo ICD-9 como causa principal. Deste modo, os segundos e terceiros diagnósticos dizem respeito a situações verificadas em meio hospitalar (detetadas através dos exames efetuados, nomeadamente pela elevação das transaminases séricas), correspondendo, no presente estudo, a 111 casos (64 casos relativos ao segundo e 47 ao terceiro diagnóstico) e portanto a 53.6% da totalidade dos episódios registados (Gráfico 3).

Assim, e por conseguinte, verificaram-se 96 episódios como causa principal de hepatite iatrogénica medicamentosa, o correspondente a 46.4% (Gráfico 2).

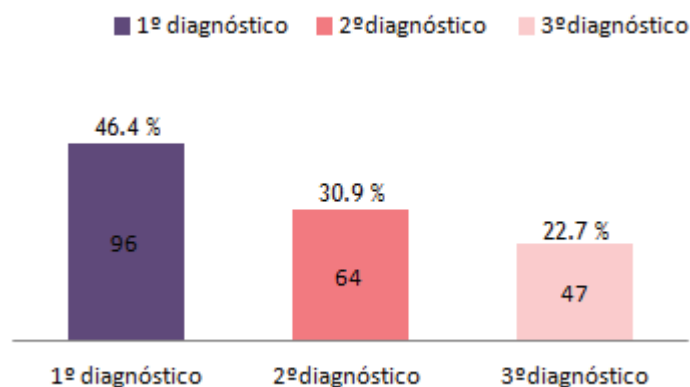


Gráfico II - N.º de casos registados de *DILI* por diagnósticos.

No que respeita aos resultados analisados por diagnóstico, no principal foram notificados 57 episódios de *DILI* (59,3%) na segunda classe etária (dos 18 aos 64 anos), 35 (36,5%) na faixa etária acima dos 65 anos e 4 casos registados (4,2%) no terceiro grupo.

Quanto ao segundo diagnóstico predomina igualmente a segunda categoria etária, com o registo de 46 episódios (71,8%), seguida pela faixa etária acima dos 65 anos, com 17 (64,1%) e finalmente o terceiro grupo com apenas um episódio de *DILI* registado (1,6%).

Por fim, no que respeita ao terceiro diagnóstico, não houve notificações de *DILI* correspondentes à primeira categoria etária (até aos 18 anos); registando-se, no entanto, 27 episódios (57,4%) no segundo grupo e 20 (42,6%) na terceira classe etária.

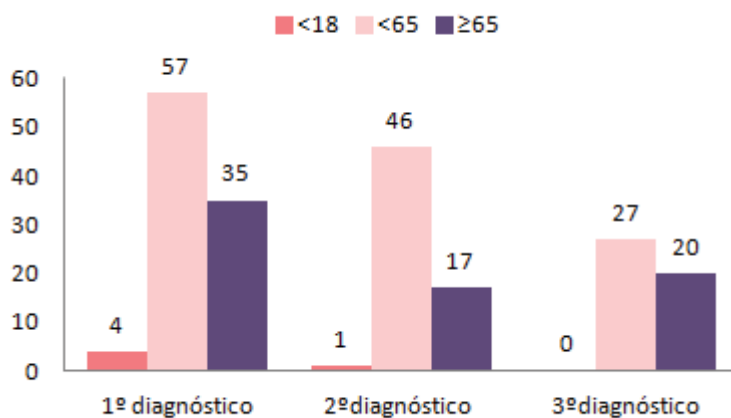


Gráfico III - N.º de casos de *DILI* observados nos três grupos etários.

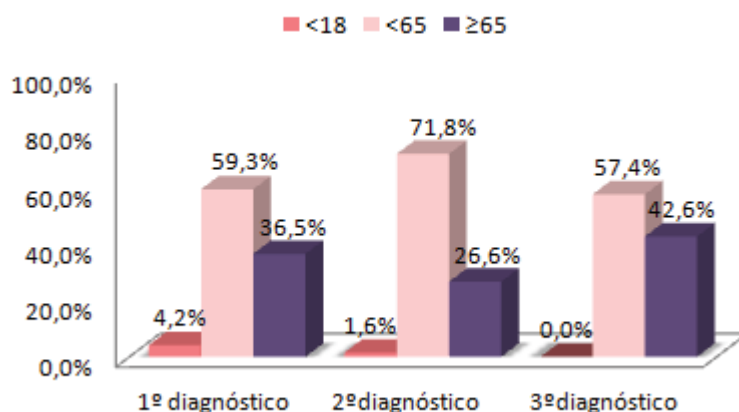


Gráfico IV - Percentagem de casos de *DILI* nos três grupos etários.

Tal como nos mostra o gráfico 6, o primeiro grupo etário representa 2% da totalidade dos casos registados de *DILI*, o segundo grupo 63% e o terceiro 35%.

A terceira categoria etária constituiria, à partida, a classe mais expetável para a ocorrência de *DILI*, por possuir um maior número de fatores de risco predisponentes a hepatotoxicidade, contudo, e perante estes resultados, conclui-se que a segunda categoria etária é a mais afetada por este tipo de lesão. É, portanto, no segundo grupo etário que existe maior registo de episódios de *DILI* (codificados com o código 573.3 e 570) no CHCB, seja pelo diagnóstico principal, secundário ou terciário.

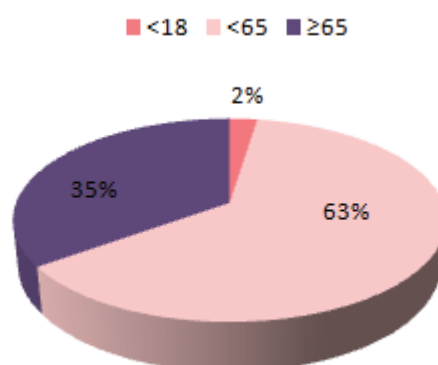


Gráfico V - Percentagem geral de casos de *DILI* registados nos três grupos etários em estudo.

A tabela 6, abaixo indicada, é resultado da sistematização dos resultados obtidos durante o estudo, particularmente no que diz respeito ao total de casos correspondente a cada grupo etário e a cada diagnóstico estabelecido (principal, secundário e terciário).

Tabela VI - Resultados globais obtidos no presente estudo.

| | 1º Diagnóstico | 2º Diagnóstico | 3º Diagnóstico | Total de casos | % Total de casos por grupo etário |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Grupo 1 [0 - 17] | 4 | 1 | 0 | 5 | 2% |
| % Por diagnóstico | 11.5% | 10.9% | 2.1% | | |
| Grupo 2 [18 - 64] | 57 | 46 | 27 | 130 | 63% |
| % Por diagnóstico | 53.1% | 64.1% | 59.6% | | |
| Grupo 3 [≥65] | 35 | 17 | 20 | 72 | 35% |
| % Por diagnóstico | 35.4% | 25% | 38.3% | | |
| % Total de casos por diagnóstico | 96 46.4% | 64 30.9% | 47 22.7% | 207 (amostra populacional) | |

4.2 Identificação e caracterização dos principais fármacos envolvidos

Segundo o artigo de revisão elaborado por Ghabril *et al* (2010) os antibióticos, agentes do sistema nervoso central, suplementos alimentares/naturais e os agentes imunomoduladores surgem como causa principal de *DILI* [5]. O estudo realizado por Carey *et al* (2008) revela igualmente a predominância dos antibacterianos relativamente a outras categorias de fármacos [16]. Meier *et al* (2005) concluiu, durante a sua investigação, que a heparina, os antibacterianos (especialmente os agentes tuberculostáticos), e os agentes antineoplásicos são as classes de fármacos que mais frequentemente causam lesão hepática [17].

Tal como divulgado pelos estudos anteriormente referidos, também neste trabalho a classe dos antibióticos teve uma repercussão superior relativamente a outras classes de fármacos, representando 38% da totalidade de episódios de *DILI* observados. Com uma representação percentual de 21% seguem-se os AINEs, o paracetamol com 15% dos casos observados, e os produtos naturais/suplementos alimentares com 4% dos episódios totais de *DILI*. Existem ainda muitas outras categorias de fármacos observadas, embora com menor impacto em termos percentuais (Gráfico 6).

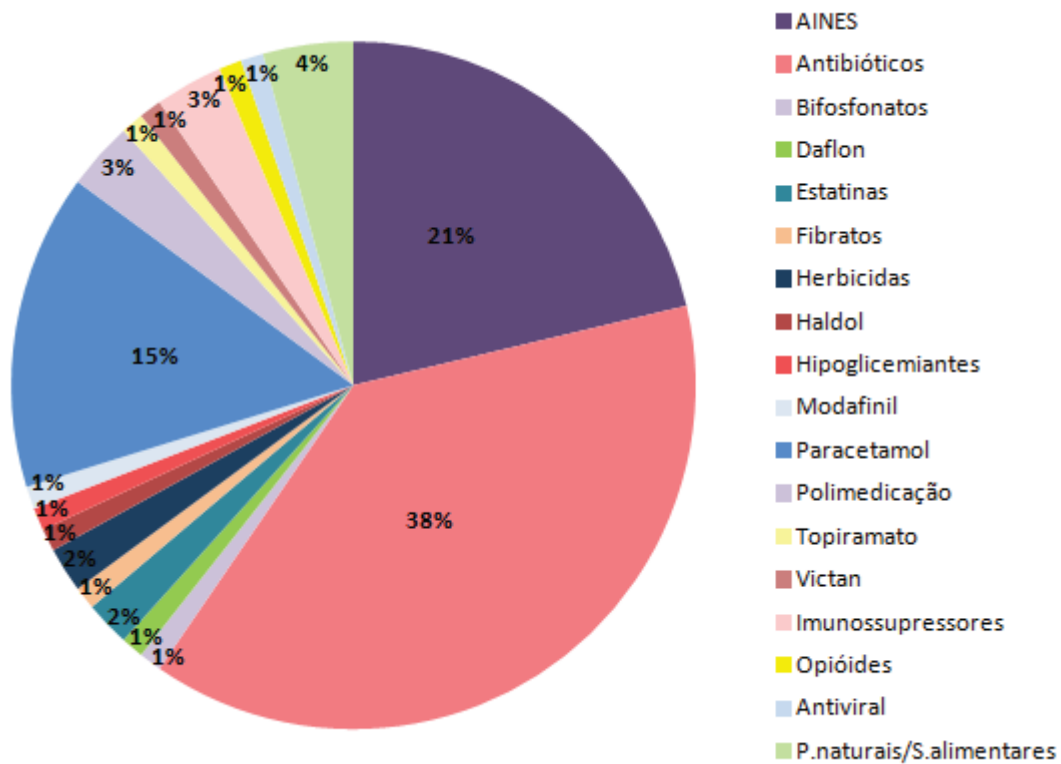


Gráfico VI - Principais fármacos responsáveis por iatrogenia medicamentosa no decorrente estudo.

4.2.1 Identificação e caracterização dos antibióticos

O grupo dos antibióticos surge, no presente estudo, como causa principal de *DILI*, representando 38% dos casos. Por este motivo, e através da informação disponível nos processos clínicos, tentou perceber-se quais as classes de antibióticos que contribuiriam para estes resultados (Gráfico 8).

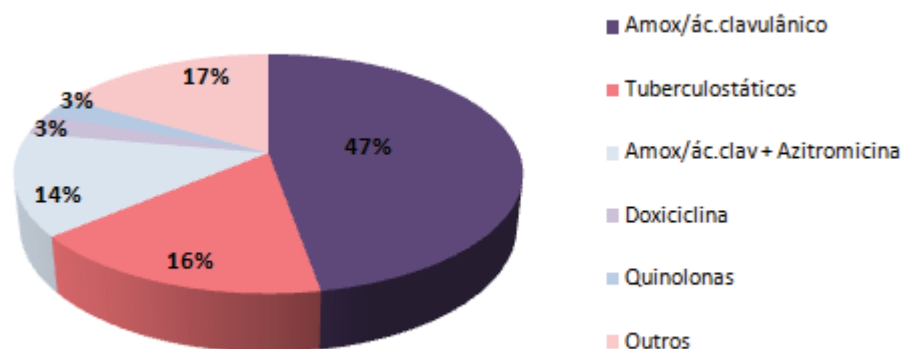


Gráfico VII - Representação percentual dos principais antibióticos responsáveis por *DILI*.

As aminopenicilinas, como a amoxicilina, são um grupo de penicilinas prescritas em diversas situações que envolvem suspeita de infecção bacteriana. Visto que esta classe é sensível às β -lactamases, enzimas produzidas por algumas bactérias e que as tornam resistentes à terapia, existem associações com um inibidor das mesmas, como o ácido clavulânico, permitindo uma maior eficácia terapêutica. Esta associação é essencial para proporcionar uma melhor resposta terapêutica, no entanto, um artigo elaborado por Fontana *et al* (2005) revela que a combinação entre ambos aumenta o risco de hepatotoxicidade de 3 para 17 por cada 100.000 prescrições realizadas [18].

A associação mencionada, amoxicilina e ácido clavulânico, traduz-se, no subsequente estudo, em 47% da totalidade dos casos, constituindo portanto a classe antibacteriana predominante (Gráfico 8).

Os resultados obtidos foram compatíveis com a literatura disponível, nomeadamente com o artigo de revisão realizado por Ghabril *et al* (2010) que refere a amoxicilina/ácido clavulânico como o agente causador mais comum de *DILI* [5], e com o estudo realizado por Meier *et al* (2005) que revela que a causa principal de *DILI*, entre os antibacterianos, é também a associação amoxicilina/ácido clavulânico [17].

4.2.2 Identificação e caracterização dos AINEs

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são amplamente utilizados para o tratamento de um grande número de condições inflamatórias, crônicas e agudas, possuindo também uma ação analgésica e antipirética.

Esta classe terapêutica constitui uma preocupação no que respeita ao surgimento de episódios de hepatotoxicidade, especialmente pelo seu extraordinário consumo (representando 21% da totalidade dos casos registados de *DILI* no presente estudo).

No início dos anos 80 surgiram registos de hepatotoxicidade fatal, motivo pelo qual alguns AINEs foram retirados do mercado [19].

Segundo um artigo publicado por Mestre e Castro *et al* (2006) a nimesulida, um AINE comercializado em muitos países, foi suspenso do mercado finlandês e espanhol em 2002 devido à elevada frequência de hepatotoxicidade [19]. Mais recentemente foi também suspensa a sua comercialização na Irlanda [8], embora tenha persistido em muitos outros países como França e Itália [19] assim como em Portugal.

Neste sentido, e com o objetivo de reduzir o risco de lesões hepáticas por nimesulida, uma circular informativa divulgada pelo Infarmed retirou, recentemente, a indicação terapêutica para o “Tratamento sintomático da osteoartrose dolorosa” [20]. A avaliação benefício-risco mais recente, realizada pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA), introduziu uma nova restrição para garantir que a nimesulida é apenas utilizada em tratamentos de curta duração, como tratamento de segunda linha e após avaliação global dos riscos específicos de cada doente [20]. Foi implementado que a dose mínima eficaz deverá ser usada durante um período mínimo, não

superior a 15 dias; que esta não deverá ser utilizada concomitante a outras substâncias potencialmente hepatotóxicas; que não deve ser dispensada a doentes alcoólicos ou dependentes de estupefacientes; e deve ainda ser descontinuada em doentes que desenvolvem febre e/ou sintomas semelhantes aos da gripe [20].

A nimesulida, alvo principal da informação anteriormente apresentada, representou, dentro da classe dos AINES, a principal causa de *DILI* no CHCB, com uma repercussão percentual de 50%.

Seguidamente surgiu a associação entre nimesulida com naproxeno, representando 15% da totalidade dos casos; o diclofenac e naproxeno, ambos com 10%; e finalmente, a indometacina, ibuprofeno e a associação nimesulida com ibuprofeno, com 5%.

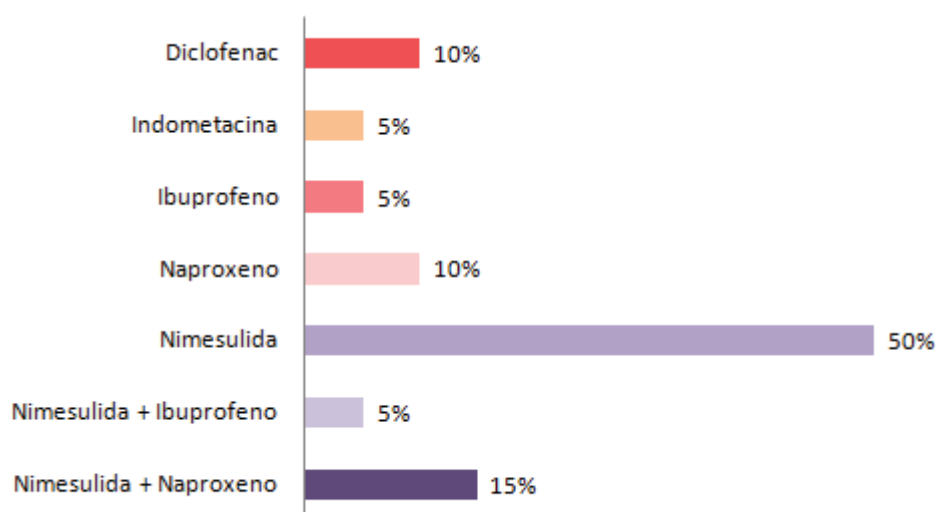


Gráfico VIII - Representação percentual dos principais AINES predisponentes de *DILI*.

4.2.3 Caracterização do paracetamol

Na maioria dos países ocidentais, o paracetamol surge como causa principal de *DILI* [1, 2, 5], que frequentemente conduz a insuficiência hepática aguda (*acute liver failure* - ALF) [1, 12]. Um estudo levado a cabo por Larson *et al* (2005) nos EUA, realizado em 22 centros, num período de 6 anos, revela que a incidência anual de ALF induzida pelo paracetamol aumentou de 28% em 1998 para 51% em 2003 [12]. Este estudo concluiu que o paracetamol é o analgésico mais utilizado nos EUA, essencialmente em regime de auto-medicação, e com um consumo muitas vezes superior a 4g/dia (dose diária máxima recomendada) [12].

A toxicidade é rara em doses até à dose máxima recomendada, o que o torna um fármaco bastante seguro e por isso também tão solicitado a nível mundial, mas pode conduzir facilmente a quadros de hepatite fulminante e insuficiência hepática aguda quando administradas doses superiores a 7,5g/dia (efeito dependente da dose) [8, 13].

Com a finalidade de evitar situações de sobredosagem alguns países, como a Inglaterra e os EUA, procederam à redução das quantidades dispensadas, nomeadamente em medicamentos de venda livre. Neste sentido, nos EUA, a FDA (*Food and Drug Administration*) declarou que a quantidade máxima de paracetamol num comprimido, cápsula, ou outra apresentação farmacêutica, seria limitada a 325 mg [21].

O paracetamol parece constituir também a principal causa de sobredosagem nas crianças em todo o mundo [22] e a sua ingestão intencional surge como uma realidade frequente não só em adultos como também em adolescentes [12, 22].

Neste sentido, e por forma a reduzir o risco de toxicidade hepática, surgiram, no ano anterior, alguns alertas por parte Infarmed para o potencial risco de sobredosagem pelo paracetamol em [23]:

- doentes inadvertidamente tratados com uma dose superior à recomendada (> 4g/dia);
- na população pediátrica com peso $\leq 10\text{kg}$, devido à confusão entre mg e ml resultando, muitas vezes, na administração de doses 10 vezes superiores à dose prescrita;
- adultos de baixo peso ($\leq 50\text{kg}$), da qual devem resultar novas recomendações de dose baseada no peso;
- indivíduos mais idosos; crianças pequenas em geral; indivíduos com doença hepática; casos de alcoolismo crónico ou desnutrição crónica (baixa reservas de glutatona hepática); e ainda em doentes que recebem indutores enzimáticos.

No corrente estudo o paracetamol teve uma repercussão ainda assim bastante representativa (15% de todos os casos de *DILI* detetados), o que, de certa forma, contribui para a informação disponibilizada na literatura e para assim alertar, uma vez mais, para a necessidade de maior controlo no consumo deste tipo de substância.

4.2.4 Produtos naturais/suplementos alimentares

A proliferação das “medicinas alternativas” e a crença generalizada que os “produtos naturais” são inócuos impedem que, muitas vezes, estas substâncias sejam consideradas etiologia de reações hepatotóxicas [8]. No entanto, e como já referido, são mais de 1000 os produtos naturais envolvidos em processos de hepatotoxicidade idiosincrática [2].

O *sene*, um laxante usado na prática clínica, é um exemplo de um derivado natural que pode causar dano hepático (Tabela 7).

A *kava* (*Piper methysticum*), uma das substâncias presentes em alguns produtos homeopáticos utilizados com fins calmantes, foi inclusivamente suspensa em muitos países, como a Inglaterra, após vários casos documentados de hepatotoxicidade associada [24]. Alguma literatura disponibilizada refere que os efeitos adversos associados a este evento variam de uma elevação transitória a severa das aminotransferases; frequentemente com quadros posteriores de hepatite colestática e, eventualmente, insuficiência hepática fulminante [24].

Neste sentido, e segundo informação disponibilizada pelo Infarmed, a confirmação dos riscos para a saúde pública do consumo de *kava*, concomitantemente com as insuficientes evidências da sua eficácia (relação benefício-risco desfavorável), conduziram também à proibição da sua comercialização em Portugal [25].

Tabela VII - Plantas medicinais e hepatotoxicidade associada [8, 24]

| Substâncias (espécies) | Componente tóxico | Forma de hepatotoxicidade |
|---|--|---|
| <i>Crotalaria</i> , <i>Senecio</i> , <i>Scutellaria lanteriflora</i> | Alcalóides pirrolizidínicos | <i>Doença venooclósiva</i> |
| <i>Atractalis gumífera</i> <i>Callilepis lauréola</i> | Actractilato | <i>Inibição da fosforilação oxidativa e necrose hepatocelular</i> |
| <i>Teucrium chamaedris</i> | Flavonóides, diterpenóides, saponinas | <i>Lesão hepatocelular ou colestática, hepatite fulminante</i> |
| <i>Cassia angustifólia</i> (<i>Sene</i>) | Derivados da antraquinona | <i>Lesão hepatocelular</i> |
| <i>Rhamnus purchiana</i> (<i>Cascara sagrada</i>) | - | <i>Hepatite colestática e hipertensão portal</i> |

A tabela 7 apresenta outros exemplos de plantas medicinais responsáveis por eventos hepatotóxicos, expondo igualmente os componentes tóxicos e as formas de hepatotoxicidade correspondentes.

Existem ainda casos reportados de hepatite tóxica por parte de *Ephedra sínica* (*Herba Ephedrae*) e *Camellia sinesis* (*chá verde*) [24, 26, 27], entre muitos outros.

Um exemplo da hepatotoxicidade mediada pela *Camellia sinesis* diz respeito a uma admissão hospitalar, de uma mulher italiana (72 anos) com sintomas de icterícia aguda, da qual resultou, após a exclusão de outro tipo de etiologias, o diagnóstico de hepatite iatrogénica. A hepatotoxicidade verificada foi resultado do consumo de suplementos alimentares, e em particular do extrato aquoso de chá verde [28, 29].

O crescente consumo de esteróides anabolizantes, especialmente em jovens atletas, tem constituído também uma preocupação para a comunidade científica. Existem já alguns casos reportados de hepatotoxicidade mediada por anabolizantes, cujo mecanismo hepatotóxico,

embora não totalmente conhecido, parece estar associado a um aumento de *stress* oxidativo o qual induz a libertação de agentes pró-apoptóticos que por sua vez podem conduzir à morte (hepato) -celular e, por conseguinte, a patologias hepáticas mais ou menos graves [27].

Embora a repercussão percentual no presente estudo não tenha sido muito significativa (4% de todos os casos de *DILI* registados), e a incidência deste tipo de produtos seja largamente desconhecida, concretamente no nosso país, existem, na literatura alguns casos reportados de interações e efeitos adversos graves (entre os quais hepatotóxicos), motivos que corroboram a necessidade de investigação neste sentido, por forma a se prevenirem consequências nefastas do seu uso e/ou abuso [8].

Existe, no entanto, um conjunto de fatores como a falta de regulamentação dos “produtos naturais” e a dificuldade do seu diagnóstico, que comprometem o processo de investigação e, uma vez mais, a monitorização do seu consumo.

4.3 Case Report

Por forma a elucidar os resultados expostos anteriormente foram selecionados alguns dos episódios de hepatite iatrogénica medicamentosa decorridos no CHCB, os quais serão mais detalhadamente apresentados.

Tentou selecionar-se situações correspondentes aos principais grupos de fármacos envolvidos nos episódios de *DILI*, embora a informação disponibilizada tenha sido limitada. Deste modo, foram selecionados dois casos no que diz respeito aos antibióticos (amoxicilina/ácido clavulânico e tuberculostáticos); um relativamente aos AINEs (nimesulida); e finalmente um episódio relativo aos suplementos alimentares energéticos.

Por falta de informação relativamente às manifestações de *DILI* por paracetamol e por produtos naturais propriamente ditos, estes não foram reportados.

Antibióticos

Amoxicilina / ácido clavulânico

*Doente do sexo masculino (29 anos) deu entrada nas urgências do CHCB, com dores abdominais nos quadrantes superiores (epigastria direita), negando episódios de febre, vômitos, náuseas, acolia, alterações do trânsito intestinal, etc. Refere ter iniciado medicação antibacteriana devido a odinofagia (Clavamox® 875/125 mg), da qual resultou o diagnóstico de **hepatite aguda medicamentosa**.*

A terapêutica recentemente iniciada (Clavamox®) foi suspensa, procedendo-se seguidamente à realização de testes laboratoriais para analisar os parâmetros bioquímicos do doente. Foram realizadas várias colheitas, durante o período de internamento, das quais resultaram os seguintes valores relativos às transaminases (estudo hepático):

Tabela VIII - Valores relativos às transaminases (caso clínico 1). *Valores de referência do CHCB.

| | 1ª Colheita | 2ª Colheita | 3ª Colheita | V. referência(LSN)* |
|-----|-------------|-------------|-------------|---------------------|
| AST | 1473 | 144 | 44 | < 37 U/L |
| ALT | 932 | 244 | 99 | < 41 U/L |
| LDH | 3360 | 667 | 217 | 84 - 246 U/L |
| GGT | 143 | 92 | 29 | 15 - 73 U/L |
| FA | 281 | 203 | 165 | 98 - 279 U/L |

Discussão caso clínico 1:

Segundo um artigo publicado por Moysés e Ricardo Mincis (São Paulo, 2006), os testes laboratoriais podem ser utilizados com o intuito de [30]:

- confirmar a existência de agressão hepática - testes hepáticos (estudo isolado das transaminases, por exemplo);
- avaliar funcionalmente os hepatócitos, a drenagem biliar e o sistema reticuloendotelial - testes de função hepática;
- determinar a etiologia da doença hepática.

Segundo os autores muitos doentes apresentam elevação sérica de aminotransferases (AST e ALT), fosfatase alcalina (FA) ou gama-glutamil transpeptidase (GGT) mesmo apresentando-se assintomáticos [30]. Estas enzimas embora não sejam organo-específicas (podem ser encontradas em vários tecidos do organismo) e poderem estar elevadas em diversas patologias, elevam-se mais frequentemente em indivíduos com doença hepática, podendo assim refletir lesão do fígado [14]. Assim, é compreensível o porquê de muitos autores as designarem inclusivamente de enzimas hepáticas [30].

As aminotransferases apresentam normalmente valores séricos baixos e elevam-se consideravelmente em lesões hepatocelulares (como nas hepatites), sobretudo a alanina

aminotransferase, que é conseqüentemente considerada como marcador específico de lesão hepática [30].

Assim, e embora os testes hepáticos (como a avaliação das aminotransferases) confirmem efetivamente a existência de agressão hepática, são, na maior parte das vezes, insuficientes para avaliar a sua função [30]. Neste sentido realizam-se exames complementares, inclusivamente para despiste de outro tipo de patologias.

No presente estudo, e por forma a excluir outras possíveis causas, o doente efetuou também algumas provas complementares, nomeadamente uma ecografia abdominal, a qual não apresentou quaisquer alterações significativas.

O estudo hepático, por sua vez, revelou uma elevação bastante acentuada das transaminases séricas (ALT apresentou-se cerca de 23 vezes o LSN e AST foi 40 vezes superior ao valor que seria de esperar) (Tabela 8), motivo pelo qual se procedeu à monitorização e vigilância dos parâmetros em causa.

Nos 8 dias conseqüentes à suspensão da terapêutica, e posteriormente ao início do tratamento de destoxificação (ácido ursodexicólico), observou-se uma diminuição significativa das aminotransferases (ALT e AST diminuíram aproximadamente 89 e 97%, respetivamente), resultado este sugestivo de *DILI* desencadeada pela associação amoxicilina/ácido clavulânico. Após a análise de todos os parâmetros laboratoriais, simultaneamente com a exclusão de outras etiologias (como hepatite viral, por exemplo), a relação causal plausível e uma diminuição superior a 50% das enzimas hepáticas, pôde efetivamente considerar-se o diagnóstico estabelecido (hepatite aguda medicamentosa).

A evolução clínica do doente foi bastante positiva e permitiu a alta, após 5 dias de internamento. Com a finalidade de garantir a recuperação efetiva do utente foi agendada uma consulta para nova avaliação das provas hepáticas (alta para consulta).

Pirazinamida + Rifampicina (tuberculostáticos)

*A doente do sexo masculino (49 anos) foi encaminhado para o Serviço de Urgências (SU) do CHCB após o resultado das análises solicitadas pelo médico da empresa onde trabalha (análises de rotina). As análises realizadas demonstraram uma elevação acentuada das enzimas hepáticas, possível consequência da terapêutica profilática contra Mycobacterium Tuberculosis iniciada recentemente (5 dias antes da realização das análises). O doente surge nas urgências do hospital apenas com queixas de cansaço tendo sido diagnosticada, posteriormente, **hepatite tóxica medicamentosa**.*

Tabela IX - Valores relativos às transaminases (caso clínico 2). *Valores de referência do CHCB.

| | 1ª Colheita | 2ª Colheita | 3ª Colheita | V. referência(LSN)* |
|-----|-------------|-------------|-------------|---------------------|
| AST | 1540 | 980 | 100 | < 37 U/L |
| ALT | 2305 | 1040 | 302 | < 41 U/L |
| LDH | 1673 | 1009 | 500 | 84 - 246 U/L |
| GGT | 237 | 200 | 108 | 15 - 73 U/L |
| FA | 316 | 257 | 136 | 98 - 279 |

Discussão caso clínico 2:

A primeira colheita representada na tabela 9 corresponde aos valores obtidos nas análises de rotina realizadas pelo doente. Os valores extraordinariamente elevados (a ALT e AST apresentaram respetivamente valores 56 e 42 vezes o LSN) conduziram ao encaminhamento hospitalar, onde se procedeu à vigilância do doente e onde foram realizados outros exames de rotina.

Os exames complementares realizados, que contribuíram para a exclusão de outro tipo de etiologias; assim como a causalidade temporal no que remete à terapia anteriormente instaurada (5 dias antes da realização das análises de rotina); e a evolução das provas hepáticas, particularmente a redução de aproximadamente 94% e 87% de AST e ALT, respetivamente, após suspensão terapêutica; corroboraram a suspeita de *DILI* desencadeada pelos agentes agressores em causa (rifampicina e pirazinamida).

A rifampicina é um potente indutor enzimático que interfere na captação e excreção de bilirrubina, potenciando a hepatotoxicidade de outros fármacos, e apresentando, por si só, risco de hepatite ligeira. A pirazinamida é também potencialmente hepatotóxica, podendo conduzir, inclusivamente, a insuficiência hepática aguda [8]. A associação de pirazinamida com outros antibacilares, nomeadamente com a rifampicina, aumenta o risco de toxicidade hepática [8]. Por conseguinte, para a combinação de ambos tem sido descrita uma alta incidência de hepatotoxicidade [8], o que, de certa forma, contribui para a validação dos resultados obtidos no presente caso clínico e finalmente para o respetivo diagnóstico estabelecido (hepatite tóxica medicamentosa).

Ao fim de 12 dias de internamento no CHCB, e após estabilização clínica, o doente teve alta para consulta (com a finalidade de confirmar a melhoria sustentada das enzimas hepáticas).

Anti-inflamatórios não esteroides (AINES)

Nimesulida

Uma doente (sexo feminino) de 55 anos deu entrada nos SU do CHCB com o quadro clínico de febre, cefaleias, mialgias e dor abdominal e de dejeções mais líquidas nos dias antecedentes. Refere encontrar-se (auto) medicada com nimesulida há uma semana, o que conduziu ao diagnóstico consecutivo de **hepatite aguda medicamentosa**.

Após admissão hospitalar foram realizados exames laboratoriais, os quais permitiram o estudo das aminotransferases:

Tabela X - Valores relativos às transaminases (caso clínico 3). *Valores de referência do CHCB.

| | 1ª Colheita | 2ª Colheita | 3ª Colheita | V. referência(LSN)* |
|-----|-------------|-------------|-------------|---------------------|
| AST | 526 | 397 | 61 | < 37 U/L |
| ALT | 649 | 473 | 211 | < 41 U/L |
| LDH | 1083 | 744 | 512 | 84 - 246 U/L |
| GGT | 283 | 221 | 87 | 15 - 73 U/L |
| FA | 289 | 197 | 163 | 98 - 279 U/L |

Discussão caso clínico 3:

Tal como referido anteriormente, a elevação da ALT e AST podem ser indícios de hepatite aguda, pelo que se deve proceder ao seu estudo e concomitantemente à interrupção do suposto agente agressor (neste caso a nimesulida).

Os valores de ALT e de AST aproximadamente 16 e 14 vezes o LSN (respetivamente), conduziram à supervisão do estado clínico da doente em meio hospitalar até sua estabilização. Estes valores remetem efetivamente para a hipótese de hepatite tóxica por nimesulida, o que encontra justificação na relação temporal, visto ter sido o fármaco ultimamente e consecutivamente administrado.

Ademais registou-se uma diminuição significativa das aminotransferases, superior a 50% (AST declinou aproximadamente 88% e ALT 68%), nos primeiros 8 dias da suspensão do fármaco o que é, mais uma vez, sugestivo e corroborativo do diagnóstico estabelecido.

Para além disso, e finalmente, procedeu-se à exclusão de outras etiologias através da realização de exames complementares, nos quais não se identificaram quaisquer situações anómalas ou outro tipo de causa associada.

Os valores de FA foram apenas ligeiramente alterados, o que remete para uma manifestação citolítica hepática. Este dado baseia-se na classificação laboratorial descrita na *seção 1.3.1*, e que é compatível com o resultado obtido num caso clínico, igualmente por nimesulida, exposto por Nobre *et al* e decorrido nos Hospitais da Universidade de Coimbra (2008) [4].

Assim, ao fim de 10 dias de internamento e da resolução da sintomatologia apresentada, a doente teve alta para consulta.

Suplementos Alimentares Energéticos

Proteínas e outros produtos anabolizantes

Um doente do sexo masculino (31 anos) fica ao cuidado do internamento do CHCB após a apresentação de sintomas associados a **hepatite iatrogénica**. Surge nas urgências com queixas de dor na zona abdominal (dor epigástrica), má disposição, cansaço, anorexia, taquicardia e alguma icterícia apresentada.

Revela ingerir pontualmente bebidas alcoólicas (uma cerveja 1-3 vezes ao dia e 1-2 copos de vinho às refeições) e nega consumo de estupefacientes. No entanto refere consumir recentemente (há cerca de 3 meses) produtos energéticos suplementares (**Whey® - proteína soro de leite; creatina e outros produtos anabolizantes**) por forma a melhorar a sua performance física (praticante de desporto - lançamento de pesos/discos/dardos).

Tabela XI - Valores das transaminases (caso clínico 4). *Valores de referência do CHCB.

| | 1ª Colheita | 2ª Colheita | 3ª Colheita | V. referência*(LSN) |
|-----|-------------|-------------|-------------|---------------------|
| AST | 729 | 347 | 146 | < 37 U/L |
| ALT | 808 | 450 | 228 | < 41 U/L |
| LDH | 567 | 331 | 115 | 84 - 246 U/L |
| GGT | 91 | 77 | 65 | 15 - 73 U/L |
| FA | 762 | 351 | 246 | 98 - 279 U/L |

Discussão caso clínico 4:

A sintomatologia aqui apresentada é muito semelhante a um *Case Report* retratado por Avelar-Escobar, Castellanos, Vargas-Alamán *et al* (2012), que descreve o caso de um jovem mexicano de 17 anos que surge com um quadro de astenia, anorexia, náuseas, e ocasionalmente vômitos, associados a dores epigástricas [31]. O jovem apresentou igualmente icterícia, hiperbilirrubinémia, e elevação das aminotransferases (verificou-se uma elevação de ALT e AST em aproximadamente 10 vezes o LSN: 489 U/L e 640 U/L, respetivamente). Negou ingestão de álcool ou abuso de estupefacientes e foram também excluídos outros diagnósticos clínicos como hepatite A,B ou C [31]. Após exaustiva investigação sobre a possível causa para a persistência dos sintomas apresentados, o jovem referiu ter consumido

NO-Xplode®, Grow Factor ATN®, Simicarnitina® (produtos utilizados para aumentar a massa muscular e a *performance* física) nos três meses consecutivos e anteriores ao aparecimento dos sintomas mencionados [31].

O jovem mexicano de 17 anos teve um bom prognóstico após a instauração do tratamento com colestiramina, ácido ursodesoxicólico (750 mg/dia) e da total descontinuação dos suplementos nutricionais, obtendo uma melhoria significativa após 7 dias de internamento. Os testes hepáticos reestabeleceram-se após um mês da implementação da terapia de recobro [31].

No subsequente estudo, os valores de aminotransferases foram ainda assim superiores ao caso anteriormente reportado: o valor de ALT e AST corresponderam ambos a aproximadamente 20 vezes o LSN. Os dados laboratoriais obtidos sustentados pela conformidade temporal, visto serem produtos administrados recentemente e anteriormente ao aparecimento de sintomas, consolidam o diagnóstico de hepatite iatrogénica (colestática e hepatocelular ou mista) resultante dos suplementos energéticos consumidos.

O doente foi igualmente submetido a investigação complementar, com o intuito de excluir ainda assim outro tipo de etiologias, nomeadamente a realização de serologias (que excluíram a infeção por vírus) e a realização de uma ecografia abdominal, a qual apresentou ligeiras alterações.

A presença de bilirrubina contribui, como já mencionado, para um pior prognóstico comparativamente com a elevação isolada das aminotransferases. Todavia o doente retratado no subsequente caso clínico apresentou clara melhoria após uma semana de internamento, tendo tido alta para consulta, com a devida advertência relativamente ao consumo e abuso deste tipo de substâncias.

Acredita-se que a situação em voga não resultou do consumo de um destes produtos isoladamente, mas da combinação dos vários suplementos energéticos, tal como o caso reportado da literatura.

5. Limitações do estudo

O estudo realizado apresenta algumas limitações, primeiramente por se tratar de um estudo retrospectivo e, como tal, ter associadas fragilidades inerentes à sua condição: muita da informação disponibilizada nos processos clínicos dos doentes não se encontrava explícita ou legível (principalmente os episódios decorridos entre 2002 e 2007); pela indisponibilidade de determinada informação relevante para situações em particular; e a incapacidade de apurar a veracidade das situações descritas (pelo utente em causa ou pelos profissionais de saúde envolvidos).

A subnotificação deste tipo de casos e a dificuldade no processo de identificação dos mesmos surgem também como limitações importantes. É importante ainda referir que o processo de

codificação não é claro (a codificação ICD-9 não possui códigos totalmente específicos para a lesão hepática induzida por fármacos), o que, mais uma vez, dificulta o processo de investigação.

Igualmente obstante é o fato os dados disponibilizados na literatura serem também eles, maioritariamente, resultado de outros estudos retrospectivos e da maior parte da informação disponível poder estar já desatualizada (visto não existirem muitos estudos recentes elaborados neste sentido). Por fim referir ainda que os dados relativos a Portugal de lesão hepática induzida por fármacos e outros produtos medicinais (ou suplementos alimentares) parecem ser largamente desconhecidos.

6. Conclusão

A *DILI*, resultado do consumo de fármacos, produtos medicinais, suplementos alimentares, ou de outros xenobióticos, é ainda uma realidade pouco clara, mercê de várias limitações.

Na verdade, a apresentação clínica da *DILI* pode variar de elevações transitórias das aminotransferases a insuficiência hepática e, embora raramente, a doença hepática crónica.

O processo de investigação de *DILI* encontra portanto vários obstáculos, com especial destaque para a inexistência de métodos específicos de diagnóstico e para a subnotificação deste tipo de casos (ou dos seus resultados).

Para além disso, e apesar de cada vez se compreender melhor os mecanismos de hepatotoxicidade, muitas reações são completamente imprevisíveis [8], pelo que é igualmente necessário proceder ao estudo dos seus fatores predisponentes (genéticos, ambientais, entre outros).

Conhecer todos os fármacos potencialmente hepatotóxicos torna-se quase utópico pela sua quantidade, apresentando muitos deles (mais de 1200) efeitos indesejáveis a nível hepático [8]. Contudo, é imprescindível ter em atenção aqueles mais frequentemente associados a hepatotoxicidade, para o uso ponderado e judicioso dos mesmos, e estar alerta para eventuais novos casos que possam surgir.

O presente estudo revelou a existência de 207 episódios de *DILI* compreendidos num período de 9 anos e a predominância dos mesmos na população adulta (com uma média de idades de aproximadamente 58 anos) e no sexo masculino.

Embora a diferença do número de episódios decorridos entre o primeiro e os restantes diagnósticos não tenha sido muito significativa, os resultados demonstram que o maior número de casos registados de *DILI* diz efetivamente respeito a situações desenvolvidas já em meio hospitalar, normalmente em resultado da terapêutica (normalmente antibacteriana) aí instituída.

Os fármacos envolvidos foram essencialmente os antibióticos (especialmente a amoxicilina/ácido clavulânico e os tuberculostáticos), os AINEs (nimesulida, principalmente) e o paracetamol.

Apesar da pequena representatividade dos produtos naturais/suplementos alimentares, estes constituíram ainda assim causas de toxicidade hepática, com especial ênfase para os suplementos enérgicos anabolizantes.

O consumo, muitas vezes desmedido, de produtos naturais/suplementos alimentares, a falta de informação (relativamente aos seus efeitos adversos) e de regulamentação dos mesmos, constituem riscos para a saúde pública pelo que é fundamental mais investigação nesse sentido.

Substâncias como o paracetamol, consideradas desprovidas de grandes perigos, devem ser cautelosamente empregues nalguns grupos de risco, como a população pediátrica, sob o risco de ocorrerem situações de sobredosagem (maioritariamente pela confusão gerada na conversão de ml em mg e vice-versa).

O consumo extraordinariamente elevado de alguns AINEs, como a nimesulida, é muitas vezes responsável, aliado à cronicidade terapêutica muitas vezes verificada, pelo surgimento de toxicidade hepática.

A lesão hepática é um efeito adverso comum a muitos fármacos, o que por vezes pode negligenciar este tipo de situações e conduzir eventualmente a desfechos mais graves.

Neste sentido é preciso alertar não só a comunidade científica mas também a população em geral, para o consumo prudente tanto de produtos advindos do mercado farmacêutico como de produtos à base de plantas, suplementos, entre outros.

O presente estudo corrobora, de certa forma, muitos dos dados presentes na literatura, e apela, uma vez mais, para a necessidade da realização de mais investigação neste âmbito.

A hepatite tóxica, principalmente de origem medicamentosa, deve ser portanto um diagnóstico sempre a ter em conta num contexto clínico e laboratorial de alterações das provas hepáticas, e devem ser criados esforços para colmatar a enorme subnotificação verificada e todas as limitações inerentes ao processo de *DILI*.

Finalmente fica a sugestão para a implementação de uma nova rede de notificação para a *DILI*, a qual possa desenvolver não só uma base de dados (que abranja também a população portuguesa) para os episódios observados e para o respetivo fármaco (ou produto “natural”) associado, como seja também capaz de desenvolver, tal como a *DILIN*, ferramentas para diagnóstico e para o estudo dos mecanismos hepatotóxicos subjacentes e dos fatores que contribuem para o mesmo.

7. Bibliografia

1. Suk, K.T. and D.J. Kim, *Drug-induced liver injury: present and future*, in *Clinical and molecular hepatology*. 2012. p. 249-257.
2. Stirnimann, G., K. Kessebohm, and B. Lauterburg, *Liver injury caused by drugs: an update*. *Swiss Medical Weekly*, 2010. **140**(1): p. 18.
3. Watkins, P.B. and L.B. Seeff, *Drug-induced liver injury: Summary of a single topic clinical research conference*. *Hepatology*, 2006. **43**(3): p. 618-631.
4. Nobre, S.R., et al., *Hepatotoxicidade por Nimesulide A propósito de um caso clínico*. *Jornal Português de Gastreenterologia*, 2008. **15**(4): p. 168-172.
5. Ghabril, M., N. Chalasani, and E. Björnsson, *Drug-induced liver injury: a clinical update*. *Current opinion in gastroenterology*, 2010. **26**(3): p. 222.
6. Isabel Lucena, M., et al., *Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice*. *Fundamental & clinical pharmacology*, 2008. **22**(2): p. 141-158.
7. Paraná Filho, R., et al., *Reunião com expertos em hepatotoxicidade da Sociedade Brasileira de Hepatologia: analgésicos, antitérmicos, insumos vegetais, fitoterápicos, homeopáticos e AINEs*. *GED gastroenterol. endosc. dig*, 2011. **30**(Supl. 1).
8. Matos, L. and B. Martins, *Hepatitis tóxicas: revisão da literatura*. *Med Intern*, 2005. **12**: p. 239-258.
9. Russmann, S., G.A. Kullak-Ublick, and I. Grattagliano, *Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity*. *Current medicinal chemistry*, 2009. **16**(23): p. 3041.
10. Chang, C. and T. Schiano, *Review article: drug hepatotoxicity*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2007. **25**(10): p. 1135-1151.
11. Andrade, R.J., et al., *Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period*. *Gastroenterology*, 2005. **129**(2): p. 512-521.

12. Larson, A.M., et al., *Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study*. *Hepatology*, 2005. **42**(6): p. 1364-1372.
13. Chalasani, N., et al., *Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States*. *Gastroenterology*, 2008. **135**(6): p. 1924-1934. e4.
14. Gilman, A.G., *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 1990: Springer.
15. [Acedido a 27/04/2013]; Available from: [http://portalcodgdh.min-saude.pt/index.php/Classifica%C3%A7%C3%A3o_Internacional_de_Doenc%C3%A7as,_9%C2%AA_Revis%C3%A3o,_Modifica%C3%A7%C3%A3o_Cl%C3%ADnica_\(CID-9-MC\)](http://portalcodgdh.min-saude.pt/index.php/Classifica%C3%A7%C3%A3o_Internacional_de_Doenc%C3%A7as,_9%C2%AA_Revis%C3%A3o,_Modifica%C3%A7%C3%A3o_Cl%C3%ADnica_(CID-9-MC)).
16. Carey, E.J., et al., *Inpatient admissions for drug-induced liver injury: results from a single center*. *Digestive diseases and sciences*, 2008. **53**(7): p. 1977-1982.
17. Meier, Y., et al., *Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients*. *European journal of clinical pharmacology*, 2005. **61**(2): p. 135-143.
18. Fontana, R.J., J.K. Greenson, and W.M. Lee, *Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate*. *Digestive diseases and sciences*, 2005. **50**(10): p. 1785-1790.
19. Lapeyre-Mestre, M., et al., *Non-steroidal anti-inflammatory drug-related hepatic damage in France and Spain: analysis from national spontaneous reporting systems*. *Fundamental & clinical pharmacology*, 2006. **20**(4): p. 391-395.
20. *Circular Informativa N.º 024/CD [27/05/2013]*; Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/ALERTAS_DE_SEGURANCA/2012/Nimesulida%20BF%20Retirada%20a%20indica%E7%E3o%20terap%EAutica%20para%20o%20tratamento%20sintom%E1tico%20da%20osteoartrose%20dolorosa.
21. *FDA Drug Safety Communication: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit*. [Consultado em 17/06/2013]; Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm239821.htm>
22. Bronstein, A.C., et al., *2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report*. *Clinical toxicology*, 2011. **49**(10): p. 910-941.

23. *Paracetamol, solution for infusion (MRP Perfalgan (FR) and generic products) and risk of accidental overdosing of neonates and infants (due to medication errors following confusion between mg and ml) and underweight adults.* . 2012 [Acedido a 01/06/2013]; Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/ALTER_TIPO2_SEGURANCA/ANALGESICOS_ANTIPIRETICOS/RMP_paracetamol_IV.pdf.
24. Pittler, M. and E. Ernst, *Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products.* *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2003. **18**(5): p. 451-471.
25. *Comercialização dos produtos farmacêuticos homeopáticos (PFH) contendo Kawa - kawa.* 2003; Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/DETALHE_ALERTA?itemid=44756.
26. Tarantino, G., et al., *Drug-induced liver injury due to “natural products” used for weight loss: A case report.* *World journal of gastroenterology: WJG*, 2009. **15**(19): p. 2414.
27. Stickel, F., et al., *Review of liver injury associated with dietary supplements.* *Liver International*, 2011. **31**(5): p. 595-605.
28. Mazzanti, G., et al., *Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases.* *European journal of clinical pharmacology*, 2009. **65**(4): p. 331-341.
29. *Interações planta-medicamento: Casos relatados* [Acedido a 13/06/2013]; Available from: <http://www.ff.uc.pt/oipm/interacoes/index.php?target=casos>.
30. Mincis, M. and R. Mincis, *Enzimas hepáticas: aspectos de interesse prático.*
31. Avelar-Escobar, G., et al., *Hepatotoxicity associated with dietary energy supplements: use and abuse by young athletes.* *Annals of hepatology*, 2012. **11**(4): p. 564.

ANEXOS



Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Medicamento: _____

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém _____ g (ml) de _____

Forma farmacêutica: _____

Data de preparação: _____

Número do lote: _____

Quantidade a preparar: _____

| Matérias-primas | Lote nº | Origem | Farmacopeia | Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades) | Quantidade calculada | Quantidade pesada | Rubrica do Operador e data | Rubrica do Supervisor e data |
|-----------------|---------|--------|-------------|--|----------------------|-------------------|----------------------------|------------------------------|
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

Preparação

Rubrica do Operador

| | |
|----|--|
| 1. | |
| 2. | |
| 3. | |
| 4. | |
| 5. | |
| 6. | |
| 7. | |

Embalagem

Tipo de embalagem: _____

Capacidade do recipiente: _____

| Material de embalagem | Nº do lote | Origem |
|-----------------------|------------|--------|
| | | |
| | | |

Operador: _____

Prazo de utilização e Condições de conservação

| | |
|---------------------------|-----------------|
| Condições de conservação: | Operador: _____ |
| Prazo de utilização: | Operador: _____ |

Verificação

| ENSAIO | ESPECIFICAÇÃO | RESULTADO | Rubrica do Operador |
|--------|---------------|-----------|---------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Aprovado Rejeitado

Supervisor: _____ _/ /_

Nome, morada e telefone do doente

Nome do prescriptor

Anotações

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

| matérias-primas | embalagem existente em armazém | | preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA) | | quantidade a usar | factor multiplicativo | valor da matéria-prima utilizada na preparação |
|-----------------|--------------------------------|----------------------------|--|-------|-------------------|-----------------------|--|
| | quantidade adquirida | preço de aquisição (s/IVA) | quantidade unitária | preço | | | |
| | | | | | x | x | = |
| | | | | | x | x | = |
| | | | | | x | x | = |
| | | | | | x | x | = |
| | | | | | x | x | = |
| subtotal A | | | | | | | |

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

| | forma farmacéutica | quantidade | F (€) | factor multiplicativo | valor |
|-----------------------------------|--------------------|------------|-------|-----------------------|-------|
| valor referente à quantidade base | | | | x | = |
| valor adicional | | | X | x | = |
| subtotal B | | | | | |

MATERIAL DE EMBALAGEM:

| materiais de embalagem | preço de aquisição (s/IVA) | quantidade | factor multiplicativo | valor |
|------------------------|----------------------------|------------|-----------------------|-------|
| | | X | x 1,2 | = |
| | | X | x 1,2 | = |
| subtotal C | | | | |

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

(A + B + C) x 1,3
 + IVA
 D

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

| dispositivo | preço unitário | quantidade | valor |
|-------------|----------------|------------|-------|
| | | | |

E

PREÇO FINAL: D + E

Operador: _____

Supervisor: _____

| | |
|-----------------------------|------|
| Rubrica do Director Técnico | Data |
|-----------------------------|------|

Anexo II - Exemplo de uma fatura da FN do seu fornecedor principal - Codifar.



308472



22075949

DUPLICADO

Fatura STANDARD

N.º 22075949 FA

23-05-2013

1

Documento Incluído em Resumo

N.º CLIENTE: 308472

F. NOVA

F. Nova da Barosa, Unip. Lda.

NIF: 510199852

Rua do Calvario, 26A

2400-431 Moinhos da Barosa

VOLTA: 293 NAZARE

N. REF: 6493570

N.º Pedido: 3751

| |
|--|
| |
|--|

| CÓDIGO | DESIGNAÇÃO | BANHEIRA | OBS1 | OBS2 | QT PED | QT AVI | PVP | DESC1 | DESC2 | P. UNI | VALOR | IVA |
|---------|--------------------------------|----------|------|------|--------|--------|-------|----------------|-------|--------|-------|-----|
| 2801884 | ALLERGODIL 0,05% 6ML COL | 152616 | | NET | 2 | 2 | | | | 4,23 | 8,46 | 6 |
| 2584084 | ALPRAZOLAM MYL MG 0,25MG 60CP | 152616 | | E1 | 1 | 1 | 3,75 | 27,90% | | 2,83 | 2,83 | 6 |
| 9359141 | CAPILAREMA 75MG 60CAP | 152616 | | E1 | 1 | 1 | 4,68 | 27,90% | | 3,53 | 3,53 | 6 |
| 9452102 | CASTILUM 10MG 30CP | 152616 | | E1 | 2 | 2 | 3,59 | 27,90% | | 2,71 | 5,42 | 6 |
| 5449590 | CITALOPRAM GDEC MG 10MG 60CP | 152616 | | E1 | 1 | 1 | 4,92 | 27,90% | | 3,71 | 3,71 | 6 |
| 5903380 | INDERAL 10MG 60CPREV | 152616 | | E1 | 4 | 4 | 1,48 | 27,90% | | 1,11 | 4,44 | 6 |
| 5627989 | LORTAAN PLUS 100MG+12,5MG 28CP | 152616 | | E4 | 2 | 2 | 27,99 | 21,90% + 0,45€ | | 21,66 | 43,32 | 6 |
| 2308781 | LOVENOX 40MG/0,4ML 6SER | 152616 | | E4 | 2 | 2 | 22,21 | 21,90% + 0,45€ | | 17,11 | 34,22 | 6 |
| 5133285 | LYRICA 25MG 56CAP | 152616 | | E4 | 1 | 1 | 15,88 | 21,90% + 0,45€ | | 12,12 | 12,12 | 6 |
| 2289090 | METANOR 100MG 60CAP | 152616 | | E4 | 2 | 2 | 20,72 | 21,90% + 0,45€ | | 15,93 | 31,86 | 6 |
| 8414409 | RIVOTRIL 0,5MG 50CP | 152616 | | E1 | 1 | 1 | 2,77 | 27,90% | | 2,09 | 2,09 | 6 |
| 2338283 | TRANSACT LAT 40MG 10EMPLASTRO | 152616 | | E3 | 1 | 1 | 11,70 | 24,40% + 0,20€ | | 8,88 | 8,88 | 6 |
| 9883041 | VE 150MG 20CAP | 152616 | | NET | 1 | 1 | | | | | | 6 |
| 9883041 | VE 150MG 20CAP | 152616 | | NET | 10 | 10 | | | | 3,54 | 35,40 | 6 |
| 9427823 | VOLTAREN RETARD 100MG 30CP REV | 152616 | | E1 | 1 | 1 | 7,28 | 27,90% | | 5,49 | 5,49 | 6 |
| 6706218 | 444 LAPIS HEMOSTATICO 10G | | | | 1 | F | | | | | | |
| 5663281 | ADALGUR N 60CP | | | E3 | 4 | F | | 24,40% + 0,20€ | | | | |
| 8422212 | AKINETON RETARD 4MG 30DRG | | | E1 | 1 | F | | 27,90% | | | | |
| 3312386 | ALMOGRAN 12,5MG 6CPREV | | | E5 | 1 | F | | 18,40% + 1,15€ | | | | |
| 9767830 | ANSITEN 10MG 60CP | | | E4 | 1 | F | | 21,90% + 0,45€ | | | | |
| 5282124 | ARANKA MG 3MG+0,03MG 21CPREV | | | E1 | 1 | F | | 27,90% | | | | |
| 2536183 | ARTHROTEC 75 60CP ENT | | | E4 | 3 | F | | 21,90% + 0,45€ | | | | |
| 8254052 | BRUFEN 400MG 60CP | | | E1 | 1 | F | | 27,90% | | | | |
| 4509386 | BUNIL 25MG 60CPREV | | | E1 | 2 | F | | 27,90% | | | | |
| 7727982 | CANFORGEL GEL 250ML | | | | 1 | R | | | | | | |
| 6208124 | CATIONORM MULTI SOL OFT 10ML | | | | 1 | F | | | | | | |
| 5054168 | CEGRIPE 500MG+1MG 20CP | | | | 3 | F | | | | | | |
| 2798585 | CERAZETTE 3X28COMP | | | E3 | 2 | F | | 24,40% + 0,20€ | | | | |
| 2798486 | CERAZETTE 75MCG 28CPREV | | | E1 | 3 | F | | 27,90% | | | | |
| 5026315 | CIPRALEX 10MG 56CPREV | | | E5 | 4 | F | | 18,40% + 1,15€ | | | | |
| 9702407 | CLARITINE 10MG 20CP | | | E1 | 1 | F | | 27,90% | | | | |
| 8185611 | CONJUNCTILONE S 5ML COL | | | E1 | 2 | F | | 27,90% | | | | |
| 5440482 | COVERSYL 10MG 30CP | | | E4 | 2 | F | | 21,90% + 0,45€ | | | | |
| 9443424 | DAKTACORT 15G CR | | | | 1 | F | | | | | | |
| 3516283 | DIAMICRON LM 30MG 60CP | | | E2 | 3 | F | | 25,70% + 0,11€ | | | | |
| 8507038 | DIANE 35 63CPREV | | | E3 | 1 | F | | 24,40% + 0,20€ | | | | |
| 9838102 | DOCE ALIVIO 30CP | | | E1 | 1 | F | | 27,90% | | | | |
| 2945780 | DOL-U-RON FORTE 500+30MG 20CAP | | | E1 | 1 | F | | 27,90% | | | | |
| 9789917 | ELOCOM 0,1% 30G CR | | | E1 | 2 | F | | 27,90% | | | | |
| 9267401 | FLAGYL 500MG 10 OV | | | E1 | 1 | F | | 27,90% | | | | |
| 7354712 | FORTIMEL SOL BAUNILHA 200ML 4 | | | | 1 | F | | | | | | |
| 8583013 | GINCOBEN 40MG/ML 50ML GT OR | | | E1 | 1 | F | | 27,90% | | | | |
| 9775023 | GLUCOBAY 100MG 50CP | | | E2 | 2 | F | | 25,70% + 0,11€ | | | | |
| 9084210 | HEXTRIL 0,1% 400ML SOL BUCAL | | | | 1 | F | | | | | | |
| 8218305 | IMURAN 50MG 50CP | | | E3 | 1 | F | | 24,40% + 0,20€ | | | | |
| 5243886 | INEGY 10MG/20MG 28CP | | | E5 | 2 | F | | 18,40% + 1,15€ | | | | |
| 8139261 | ISOPTIN HTA 240MG 30CPREV | | | E2 | 1 | F | | 25,70% + 0,11€ | | | | |


(Continua)

Anexo III - Margens máximas de comercialização dos medicamentos.

| Escalão | PVA | Margem grossista | Margem Farmácia |
|---------|--------------|------------------|-------------------|
| E1 | ≤ 5 € | 11,2% PVA | 27,9% PVA |
| E2 | 5,01 - 7 € | 10,85% PVA | 25,7% PVA + 0,11€ |
| E3 | 7,01 - 10 € | 10,6% PVA | 24,4% PVA + 0,20€ |
| E4 | 10,01 - 20 € | 10% PVA | 21,9% PVA + 0,45€ |
| E5 | 20,01- 50 € | 9,2% PVA | 18,4% PVA + 1,15€ |
| E6 | >50€ | 4,60 € | 10,35 € |

Adaptado do DL n.º 112/2011, de 29 de Novembro.

Anexo IV - Modelo de receita médica da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento constante do Despacho n.º 15700/2012.

| Receita Médica N.º (representação em código de barras e caracteres) | | Guia de tratamento para o utente | |
|---|--|---|--|
|  | | Receita Médica N.º: (representação em código de barras e caracteres) | |
| Utente: (N.º do utente em código de barras e caracteres) Telefone: R.C.: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres) | | Local de Prescrição: Prescritor: Telefone: Utente: | |
| (N.º da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescritor) | | Código Acesso: Código Direito opção: (Informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia) | |
| Especialidade: Telefone: | | DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N.º | |
| (Nome profissional) | | (Local de Prescrição) (representação em código de barras e caracteres) | |
| R. DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N.º Extensão Identificação Ótica | | 1 2 3 4 | |
| 1 2 3 4 | | 1 2 3 4 | |
| Validade: 30 dias Data: aaaa-mm-dd | | Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica 1 (*) 2 (*) 3 (*) 4 (*) | |
| <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | Pretendo exercer o direito de opção (assinatura do Utente) | |
| Processado por computador - software, versão - empresa | | Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos • Consulte «Pesquisa Medicamento», no sítio do INFARMED(www.infarmed.pt); • Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico Data: aaaa-mm-dd Processado por computador - software, versão - empresa | |

Anexo VI - Resumo da informação contida na Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio.

| Regras gerais de prescrição |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. A prescrição de um medicamento inclui obrigatoriamente a respetiva denominação comum internacional da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia.2. Em cada receita médica podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, não podendo, em caso algum, o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de duas por medicamento, nem o total de quatro embalagens.3. Excetua -se do disposto no número anterior a prescrição de medicamentos para dispensa ao público em quantidade individualizada, sujeita a regulamentação própria.4. Podem ser prescritas numa receita até quatro embalagens do mesmo medicamento no caso de os medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária, entendendo -se como tal aquela que contém uma unidade de forma farmacêutica na dosagem média usual para uma administração.5. A prescrição de medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica, não pode constar de receita onde sejam prescritos outros medicamentos. |
| Prescrição medicamentos participados |
| <p>Também se aplicam as regras anteriores.</p> <ol style="list-style-type: none">1. A prescrição pode, excecionalmente, incluir a denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado, nas situações de:<ol style="list-style-type: none">a) Prescrição de medicamento com substância ativa para a qual não exista medicamento genérico participado ou para a qual só exista original de marca e licenças;b) Justificação técnica do prescriptor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito.2. Para efeitos do disposto no número anterior, são apenas admissíveis justificações técnicas nos seguintes casos:<ol style="list-style-type: none">a) Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED, I. P.;b) Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, I. P., de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;c) Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias.3. As exceções previstas no número anterior são assinaladas pelo prescriptor em local próprio da receita4. A prescrição de medicamento participado que inclua a denominação comercial é efetuada através de receita médica, da qual não pode constar a prescrição de outros medicamentos.5. Sempre que a prescrição se destine a um pensionista abrangido pelo regime especial de participação, deve constar na receita a sigla «R» junto dos dados do utente. |
| Prescrição medicamentos não participados |

| | |
|---|--|
| <p>Aplicam-se também as regras anteriores.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A prescrição de medicamentos não comparticipados pode incluir a denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado 2. Quando aplicável, o prescritor indica na receita, as justificações técnicas que impedem o direito de opção do doente em relação ao medicamento prescrito (já referidas para os medicamentos comparticipados). | |
| <p>Prescrição excecional por via manual</p> | |
| <p>Pode realizar-se nas seguintes situações:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Falência do sistema informático; b) Inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional; c) Prescrição ao domicílio; d) Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês. | |
| <p>Validação da prescrição</p> | |
| <p>▪ <u>Via eletrónica</u></p> <p>A receita só é válida se incluir:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Número da receita; b) Local de prescrição; c) Identificação do médico prescritor; d) Nome e número de utente ou de beneficiário de subsistema; e) Entidade financeira responsável; f) Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos, g) Denominação comum internacional da substância ativa; h) Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens; i) Se aplicável, designação comercial do medicamento; j) Se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos; k) Data de prescrição; l) Assinatura do prescritor <p>A receita é válida pelo prazo de 30 dias a contar da sua data de emissão, sendo que a receita pode ser renovável, contendo até três vias, com o prazo de</p> | <p>▪ <u>Via manual</u></p> <p>A receita só é válida se incluir:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Se aplicável, vinheta identificativa do local de prescrição; b) Vinheta identificativa do médico prescritor; c) Identificação da especialidade médica, se aplicável, e contacto telefónico do prescritor; d) Identificação da exceção; e) Nome e número de utente e, sempre que aplicável, de beneficiário de subsistema; f) Entidade financeira responsável; g) Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos, h) Denominação comum internacional da substância ativa; i) Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens; j) Se aplicável, designação comercial do medicamento; k) Se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos; l) Data de prescrição; m) Assinatura do prescritor. |

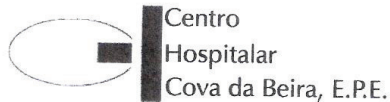
| | |
|--|---|
| validade de 6 meses, contado desde a data de prescrição. | Não é admitida mais do que uma via da receita manual. |
| Informação ao utente | |
| <p>Aquando da prescrição por via eletrónica é disponibilizada ao utente a guia de tratamento contendo informação impressa sobre os preços de medicamentos comercializados que cumpram os critérios da prescrição.</p> <p>No momento de dispensa o farmacêutico, ou seu colaborador devidamente habilitado, deve informar o doente sobre o medicamento comercializado que, cumprindo a prescrição, apresente o preço mais baixo.</p> | |
| Opção do utente | |
| <p>O utente tem direito de escolha de entre os medicamentos que cumpram a prescrição médica, exceto:</p> <p>a) Nas situações previstas pelas alíneas a) e b)</p> <p>b) Em medicamentos comparticipados na situação em que o medicamento prescrito contém uma substância ativa para a qual não exista medicamento genérico comparticipado ou para a qual só exista original de marca e licenças;</p> <p>c) Em medicamentos não comparticipados, na situação em que o medicamento prescrito contém uma substância ativa para a qual não exista medicamento genérico ou para a qual só exista original de marca e licenças.</p> <p>Nas situações previstas pela alínea c), o direito de opção do utente está limitado a medicamentos com preço inferior ao do medicamento prescrito.</p> <p>O exercício, ou não, do direito de opção do utente, é demonstrado através da respetiva assinatura, ou do seu representante, em local próprio da receita médica, no momento da dispensa.</p> | |
| Dispensa de medicamentos | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. As farmácias devem ter disponíveis para venda, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo. 2. As farmácias devem dispensar o medicamento de menor preço, salvo se for outra a opção do utente. 3. No ato da dispensa de medicamentos, o farmacêutico, ou quem o coadjuve, deve datar, assinar e carimbar a receita médica, devendo ser impressos informaticamente os respetivos códigos identificadores. 4. No ato de dispensa de medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica, o farmacêutico verifica a identidade do adquirente e anota no verso da receita impressa o nome, número e data do bilhete de identidade ou da carta de condução, ou o nome e número do cartão de cidadão, ou, no caso de estrangeiros, do passaporte, indicando a data de entrega e assinando de forma legível. Para identificação do adquirente, o farmacêutico pode ainda aceitar outros documentos, desde que tenham fotografia do titular, devendo, nesse caso, recolher a assinatura deste. 5. As farmácias conservam em arquivo adequado, pelo período de três anos, uma reprodução em papel ou em suporte informático das receitas que incluam medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos, ordenadas por data de aviamento. | |

Anexo VII - Lista de situações passíveis de automedicação.

| <i>Sistema</i> | <i>Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)</i> |
|----------------|---|
| Digestivo | <ul style="list-style-type: none"> a) Diarreia b) Hemorroidas (diagnóstico confirmado) c) Pirose, enfartamento, flatulência d) Obstipação e) Vômitos, enjoo do movimento f) Higiene oral e da orofaringe g) Endoparasitoses intestinais h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites i) Odontalgias j) Profilaxia da cárie dentária k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral m) Estomatite aftosa |
| Respiratório | <ul style="list-style-type: none"> a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite) c) Rinorreia e congestão nasal d) Tosse e rouquidão e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal) |
| Cutâneo | <ul style="list-style-type: none"> a) Queimaduras de 1º grau incluindo solares b) Verrugas c) Acne ligeiro a moderado d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas e) Micoses interdigitais f) Ectoparasitoses g) Picadas de insetos h) <i>Pitiríase capitis</i> (caspa) i) Herpes labial j) Feridas superficiais l) Dermatite das fraldas m) Seborreia n) Alopecia o) Calos e Calosidades p) Frieiras |

| | |
|------------------|--|
| | <p>q) Tratamento da pitíriase versicolor</p> <p>r) Candidíase balânica</p> <p>s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal</p> <p>m) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio</p> |
| Nervoso / psique | <p>a) Cefaleias ligeiras a moderadas</p> <p>b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar</p> <p>c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio</p> <p>d) Ansiedade ligeira temporária</p> |
| Muscular / ósseo | <p>e) Dificuldade temporária em adormecer</p> <p>a) Dores musculares ligeiras a moderadas</p> <p>b) Contusões</p> <p>c) Dores pós-traumáticas</p> <p>d) Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite)</p> <p>e) Inflamação moderada de origem músculo-esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática</p> |
| Geral | <p>a) Febre (< 3 dias)</p> <p>b) Estados de astenia de causa identificada</p> <p>c) Prevenção de avitaminoses</p> |
| Ocular | <p>a) Hipossecção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a 3 dias</p> <p>b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio</p> <p>c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio</p> |
| Ginecológico | <p>a) Dismenorreia primária</p> <p>b) Contraceção de emergência</p> <p>c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos</p> <p>d) Higiene vaginal</p> <p>e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfeção vaginal</p> <p>f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual</p> <p>g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareunia, secura e prurido</p> |
| Vascular | <p>a) Síndrome varicosa - terapêutica tópica adjuvante</p> <p>g) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia)</p> |

Anexo VIII - Carta redigida ao Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração com a finalidade de proceder à investigação de casos decorridos ou detetados em meio hospitalar.



Núcleo de Investigação
19 NOV. 2012

Roch's
Blizaj

| |
|---|
| Centro Hospitalar Cova da Beira Presente em reunião do C.A. Em 14/11/2012 |
| Despacho <i>Mad</i> |
| Presidente do C.A. Prof. Doutor Miguel Castelo Branco |
| Vogal do C.A. Prof.ª Dra. Anabela Almeida |
| Vogal do C.A. Técnica Superior Ingrida Sousa |
| Diretora Clínica Dra. Rosa Maria Ballesluz |
| Enfermeiro Chefe Enf.º António João Rodrigues |

| | |
|----------|--|
| Parecer: | Despacho: <i>Resumo de C.A.</i> Centro Hospitalar Cova da Beira Presidente do Conselho de Administração Prof. Doutor Miguel Castelo Branco |
|----------|--|

ASSUNTO: Projecto de Investigação nº 82/2012 - "Deteção e análise de casos de hepatotoxicidade grave mediada por fármacos ou outros produtos medicinais"

| | |
|--|------------------------|
| PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração | N.º 101/GII |
| DE: Núcleo de Investigação | Data 13/11/2012 |

Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Mafalda Teresa Rocha Faria, aluna do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Deteção e análise de casos de hepatotoxicidade grave mediada por fármacos ou outros produtos medicinais"; a realizar no Serviço de Medicina Intensiva – UCI deste Centro Hospitalar.

Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Normas do Núcleo de Investigação.

Informo ainda que o estudo não foi submetido ao parecer da Comissão de Ética de acordo com a tomada de decisão desta Comissão, constante na Acta nº 2, da reunião de 22 de Janeiro de 2009: "A Comissão de Ética decidiu ainda: -----"

Que o parecer da Comissão de Ética será dispensável sempre que não haja contacto directo com os doentes, como é o caso de consulta de processos clínicos e desde que o investigador se comprometa a manter a confidencialidade;...".

Com os melhores cumprimentos, *peço*

? O Gabinete de Investigação e Inovação

Rosa Saraiva
(Dr.ª Rosa Saraiva)

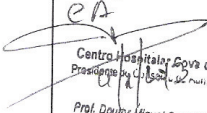


Nota: Solicita-se aos investigadores a entrega de um exemplar do trabalho final.

Anexo IX - Pedido de alargamento do estudo em voga.



Recebido em
04/01/2013
S.V.

Gabinete de Invest. e Inovação
16 JAN 2013

| | |
|---|--|
| Parecer: | Despacho: PA  Centro Hospitalar Cova da Beira Presidente do Conselho de Administração Prof. Doutor Miguel Castelo Branco |
| ASSUNTO: Projecto de Investigação nº82/2012 - "Deteção e análise de casos de hepatotoxicidade grave mediada por fármacos ou outros produtos medicinais" | |
| PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração DE: Gabinete de Investigação e Inovação | N.º 1/GII Data 04/01/2013 |
| <p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio pedido de alargamento de autorização ao Serviços de Gastroenterologia, Urgência Geral e GEPI – Gabinete de Estatística, Planeamento e Informação do estudo de Mafalda Teresa Rocha Faria, subordinado ao tema "Deteção e análise de casos de hepatotoxicidade grave mediada por fármacos ou outros produtos medicinais".</p> <p>Informo que a sua realização havia sido autorizada pelo Conselho de Administração em 14 de Novembro de 2012 e que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o regulamento e normas do Gabinete de Investigação e Inovação.</p> <p>Com os melhores cumprimentos, </p> <p>PI O Gabinete de Investigação e Inovação</p> <p> (D^{ra} Rosa Saraiva)</p> | |

Anexo X - Escala Maria e Vitorino (1997).

| Critério | Pontuação |
|--|------------------|
| I - Relação Temporal entre a toma do fármaco e o início do quadro clínico | |
| A – Tempo desde o início da toma e o início de manifestações laboratoriais ou clínicas | |
| 4 dias a 8 semanas (menos de 4 dias se re-exposição) | 3 |
| Menos de 4 dias ou mais de 4 semanas | 1 |
| B – Tempo desde a suspensão até ao início de manifestações laboratoriais ou clínicas | |
| 0-7 dias | 3 |
| 8-15 dias | 0 |
| Mais de 15 dias (excepto semi-vidas muito longas – ex: amiodarona) | -3 |
| C - Tempo desde a suspensão até à normalização dos valores laboratoriais | |
| Menos de 6 meses (padrões colestáticos ou mistos) ou 2 meses (padrões hepatocelulares) | 3 |
| Mais de 6 meses (padrões colestáticos ou mistos) ou 2 meses (padrões hepatocelulares) | 0 |
| II – Exclusão de Causas Alternativas (Hepatites víricas, doença hepática alcoólica, obstrução biliar, doença hepática pré-existente e outros (gravidez, hipotensão aguda) | |
| Exclusão completa | 3 |
| Exclusão parcial | 0 |
| Causa alternativa possível | -1 |
| Causa alternativa provável | -3 |
| III – Manifestações Extra-hepáticas (Exantema, febre, artralgia, eosinofilia, citopenia) | |
| 4 ou mais | 3 |
| 2 ou 3 | 2 |
| 1 | 1 |
| nenhum | 0 |
| IV – Re-exposição ao fármaco (acidental ou intencional) | |
| Positivo | 3 |
| Negativo | 0 |
| V – Casos descritos na literatura de hepatotoxicidade associada com o fármaco | |
| Sim | 2 |
| Não (no mercado há menos de 5 anos) | 0 |
| Não (no mercado há mais de 5 anos) | -3 |

>17: Relação definitiva; 14-17: Provável; 10-13: Possível; 6-9: Improvável; <6: excluída.