



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**O papel dos vírus na infeção respiratória inferior  
da criança**  
**Experiência profissionalizante nas vertentes de  
investigação e farmácia comunitária**

**Simão Pedro Gondar de Faria**

Relatório de estágio para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Mestre Sofia Isabel Aguiar Almeida

Covilhã, Outubro de 2012



*“Ainda que eu tenha o dom da profecia e conheça todos os mistérios da  
ciência... se não tiver amor, nada sou.”*

1 Cor 13, 2



## Agradecimentos

À minha orientadora do estágio em investigação, Mestre Sofia Almeida, pelo tempo disponibilizado na minha orientação, por toda a paciência e todos os conhecimentos transmitidos.

Ao laboratório de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Cova da Beira, na pessoa da Dra. Conceição Faria e a todos os seus colaboradores, designadamente a Dra. Paula Gouveia e o Dr. Rui Pedro Teixeira, pela ajuda e amizade.

Ao Dr. Ricardo Costa pelos conselhos e ajuda na consulta dos dados clínicos.

À minha supervisora do estágio em farmácia comunitária, Dra. Fátima Ferreira, por todos os conhecimentos transmitidos e por estar sempre disponível para me ajudar a ultrapassar todas as dificuldades.

À Farmácia da Estação, na pessoa do Dr. Hélder Mesquita, por me ter acolhido e ter dado a oportunidade de realizar o meu estágio curricular e a todos os seus colaboradores, designadamente a D. Carminda, o Paulo, o Jorge e a Alexandra, pela ajuda e amizade.

A todos os meus amigos, por nos termos mantido sempre unidos, tornando as coisas um pouco mais fáceis, nomeadamente aos meus companheiros de 5 anos de vivências: Patrick Brás, Ricardo Carvalho e João Soares, por tudo o que partilhamos e vivemos juntos.

Aos meus pais, Alfredo e Maria José, aos meus irmãos, Ana João e Nuno, obrigado por todo o esforço que fazem por mim e por acreditarem sempre nas minhas capacidades.

A toda a minha família, nomeadamente a Tia Guida, pelo apoio e preocupação e o Tio Tónio e a Tia São pela forma como me acolheram durante o meu estágio.

À minha avó Luísa que sempre me incentivou e apoiou. A ti dedico este trabalho, sei que estás a olhar por nós.

Ao curso de Ciências Farmacêuticas, à Faculdade de Ciências da Saúde e à Universidade da Beira Interior, pelo incentivo permanente à aprendizagem.

A todos aqueles que de uma forma ou de outra contribuíram para que a conclusão deste trabalho fosse possível.



## Resumo<sup>1</sup>

O estágio curricular para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas teve a duração total de 800 horas divididas equitativamente por duas componentes: a investigação e a farmácia comunitária.

A componente de investigação foi desenvolvida no laboratório de patologia clínica do Centro Hospitalar Cova da Beira, na cidade da Covilhã em que se estudou o papel dos vírus na infeção respiratória inferior da criança com menos de dois anos. Este trabalho teve como objetivos estudar a taxa de incidência dos diferentes vírus respiratórios relacionando-os com a gravidade do quadro clínico, bem como as diferenças existentes entre o vírus sincicial respiratório (VSR) do tipo A e do tipo B e comparar os diferentes métodos de diagnóstico laboratorial disponíveis para a sua pesquisa, nomeadamente a imunocromatografia, a imunofluorescência e a biologia molecular. Concluiu-se que uma parcela significativa das infeções do trato respiratório inferior está associada aos vírus, particularmente, ao VSR. Embora se tenha associado a presença deste vírus e, de modo especial, o subtipo A a quadros clínicos mais graves, estes dados devem ser interpretados com precaução devido às limitações do estudo. Identificou-se a imunofluorescência como a técnica mais adequada ao diagnóstico de rotina do VSR aliada à triagem rápida pela imunocromatografia, nomeadamente nas épocas de maior incidência viral.

O estágio em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia da Estação de Nine, em Vila Nova de Famalicão cujos principais objetivos foram dotar o futuro farmacêutico com mais armas técnico-científicas para enfrentar os novos desafios que, hoje em dia, se colocam à farmácia. Durante o estágio foram observadas e desenvolvidas todas as metodologias características do dia-a-dia de uma farmácia de oficina, desde a receção, aprovisionamento e preparação de medicamentos, atendimento ao público e procedimentos de faturação. Concluiu-se que o farmacêutico ocupa um lugar de excelência e extrema importância no sistema de saúde.

## Palavras-chave

Vírus respiratórios, bronquiolite, criança, biologia molecular, farmácia comunitária.

---

<sup>1</sup> Este relatório de estágio foi escrito de acordo com o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990.



## Abstract

The curricular internship to obtain the degree of Master in Pharmaceutical Sciences had a total duration of 800 hours divided equally by two components: research and community pharmacy.

The research component was developed in the clinical pathology laboratory of the Centro Hospitalar Cova da Beira, in Covilhã studying the role of viruses in lower respiratory infections in children under two years old. The main objectives of this work were to study the incidence rate of various respiratory viruses by relating them to the severity of clinical symptoms, including the differences between the respiratory syncytial virus (RSV) types A and B and to compare the different methods available for laboratory diagnosis, including the imunocromatographic methods, immunofluorescence and molecular biology. It was concluded that a significant proportion of the lower respiratory tract infections is associated to viruses, especially, the RSV. Although more severe clinical status has been associated with this virus, especially, the subtype A, these data should be interpreted with caution due to the limitations of the study. The immunofluorescence technique was identified as the most suitable for routine diagnostic of RSV coupled with the rapid screening by imunocromatography, particularly in times of viral predominance.

The internship in community pharmacy was conducted in Farmácia da Estação de Nine, in Vila Nova de Famalicão. The main objectives were to equip future pharmacist with more technical and scientific weapons to face the new challenges that are presented to the pharmacy nowadays. During the internship all the typical methodologies of the daily routine of a pharmacy were observed and developed. These included reception, supply and preparation of drugs, client service and billing procedures. It was concluded that the pharmacist occupies a place of excellence and extreme importance in the health system.

## Keywords

Respiratory viruses, bronchiolitis, children, molecular biology, pharmacy.



# Índice

1. Investigação: O papel dos vírus na infecção respiratória inferior da criança	1
1.1. Introdução	1
1.1.1. Agentes responsáveis	3
1.1.1.1. Adenovírus	3
1.1.1.2. Vírus influenza	3
1.1.1.3. Vírus parainfluenza	4
1.1.1.4. Metapneumovírus humano	5
1.1.1.5. Vírus sincicial respiratório	6
1.1.1.6. Outros vírus	11
1.1.2. Diagnóstico laboratorial	12
1.1.2.1. Testes rápidos	12
1.1.2.2. Imunofluorescência	13
1.1.2.3. Biologia molecular	14
1.1.3. Objetivos	15
1.2. Materiais e métodos	16
1.2.1. Amostra	16
1.2.2. Pesquisa do VSR por um método imunocromatográfico	16
1.2.3. Pesquisa de vírus respiratórios por imunofluorescência indireta	16
1.2.4. Pesquisa do VSR por RT-PCR	17
1.2.4.1. Extração	17
1.2.4.2. Amplificação	17
1.2.4.3. Detecção do material genético amplificado	18
1.2.5. Análise estatística	18
1.3. Resultados e discussão	21
1.3.1. Caracterização da amostra	21
1.3.2. Manifestações clínicas	22
1.3.3. Pesquisa de vírus	25
1.3.4. Presença/ausência de VSR e VSR tipo A/VSR tipo B vs gravidade do quadro clínico	30
1.3.5. Comparação das técnicas de deteção do VSR	32
1.4. Conclusões	36
1.5. Perspetivas futuras	37
2. Farmácia comunitária: Farmácia da Estação de Nine	39
2.1. Introdução	39
2.2. Organização da Farmácia	40

2.2.1. Recursos humanos: funções e responsabilidades	40
2.2.2. Instalações e equipamentos: descrição e finalidade	43
2.2.2.1. Espaço exterior	43
2.2.2.2. Espaço interior	43
2.2.3. A informática na farmácia	47
2.2.4. Legislação farmacêutica	48
2.3. Informação e documentação científica	50
2.4. Os medicamentos e outros produtos de saúde	52
2.4.1. Os medicamentos em geral: formas farmacêuticas e classificação farmacoterapêutica	52
2.4.2. Medicamentos genéricos	52
2.4.3. Psicotrópicos e estupefacientes	53
2.4.4. Preparações oficinais e magistrais	53
2.4.5. Produtos farmacêuticos homeopáticos	53
2.4.6. Produtos fitoterapêuticos	53
2.4.7. Produtos cosméticos e dermofarmacêuticos	54
2.4.8. Produtos para alimentação especial e dietéticos	54
2.4.9. Dispositivos médicos	54
2.4.10. Medicamentos e produtos de uso veterinário	54
2.5. Aprovisionamento e armazenamento	55
2.5.1. Fornecedores	55
2.5.2. Fichas de produto e ponto de encomenda	56
2.5.3. Realização de encomendas	56
2.5.4. Receção e conferência de encomendas	57
2.5.5. Critérios e condições de armazenamento	57
2.5.6. Prazos de validade	58
2.5.7. Devoluções	59
2.6. Interação farmacêutico-utente-medicamento	60
2.6.1. A interação com o doente	60
2.6.2. Aspectos éticos	61
2.6.3. Uso racional do medicamento	61
2.6.4. Conservação domiciliária de medicamentos	62
2.6.5. Farmacovigilância	63
2.6.6. Seguimento farmacoterapêuticos	64
2.7. Dispensa de medicamentos	65
2.7.1. A prescrição médica	65
2.7.2. Validação da prescrição	66
2.7.3. Interpretação e avaliação farmacêutica	67
2.7.4. Medicamentos comparticipáveis	67
2.7.5. A prescrição de psicotrópicos ou estupefacientes	68

2.8. Automedicação	70
2.9. Aconselhamento e Dispensa de outros Produtos de Saúde	71
2.9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	71
2.9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial e infantil	71
2.9.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	72
2.9.4. Homeopatia	73
2.9.5. Medicamentos e produtos de uso veterinário	73
2.9.6. Dispositivos médicos	74
2.10. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia	75
2.10.1. Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	75
2.10.1.1. Medição da pressão arterial	75
2.10.1.2. Medição da glicemia capilar	76
2.10.1.3. Medição do colesterol total	77
2.10.1.4. Medição dos triglicéridos	77
2.10.1.5. Determinação dos parâmetros antropométricos	77
2.10.1.6. Teste de gravidez	78
2.10.2. Programas de educação para a saúde	79
2.10.3. Administração de medicamentos	79
2.10.4. Terapêutica de substituição com metadona	79
2.11. Preparação de medicamentos	81
2.12. Contabilidade e gestão	85
2.12.1. Gestão e formação contínua de recursos humanos	85
2.12.2. Processamento de receituário e faturação	86
2.12.3. Aspetos fiscais	88
2.12.4. Gestão da qualidade	88
2.13. Conclusão	89
Bibliografia	90



## Lista de Figuras

**Figura 1** - Comparação do genoma do VSR com o genoma do MPVh.

**Figura 2** - Esquema do genoma do vírus sincicial respiratório.

**Figura 3** - Estrutura do vírus sincicial respiratório.

**Figura 4** - Incidência semanal do VSR observada durante 7 épocas epidémicas num hospital pediátrico em *Salt Lake City* (EUA) desde julho de 2001 a junho de 2008.

**Figura 5** - Representação esquemática do processo de PCR.

**Figura 6** - Gráfico representativo da distribuição das amostras analisadas pelos meses do período de estudo.

**Figura 7** - Valores da saturação periférica de oxigénio à entrada no serviço de urgência.

**Figura 8** - Número de crianças em diferentes intervalos referentes aos dias de internamento.

**Figura 9** - Opções terapêuticas nas crianças internadas e não internadas.

**Figura 10** - Número de crianças infetadas por cada um dos vírus.

**Figura 11** - Distribuição dos casos positivos pelos diferentes meses de estudo.

**Figura 12** - Resultado da tipagem do VSR por PCR.

**Figura 13** - Comparação do número de casos VSR positivos com dados do ano passado.

**Figura 14** - A fachada da Farmácia da Estação.

**Figura 15** - A sala de atendimento ao público.

**Figura 16** - A sala de atendimento personalizado.

**Figura 17** - O *back-office* e a zona de armazenamento primário.

**Figura 18** - A sala de reuniões.

**Figura 19** - O laboratório e o gabinete do diretor técnico.

**Figura 20** - O local de armazenamento secundário, no piso inferior.

**Figura 21** - Exemplo de símbolo que indica o tempo máximo de utilização após abertura da embalagem.



## Lista de Tabelas

- Tabela 1** - Características e funções das proteínas do VSR.
- Tabela 2** - Resumo das vantagens e desvantagens da *nested*-PCR.
- Tabela 3** - Propriedades dos *primers* usados na amplificação do VSR.
- Tabela 4** - Esquema de tabulação dos resultados para avaliação das técnicas quanto à sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.
- Tabela 5** - Distribuição das crianças de acordo com o gênero e idade.
- Tabela 6** - Resumo das principais manifestações clínicas apresentadas pelas crianças.
- Tabela 7** - Distribuição das amostras VSR positivas de acordo com o gênero e a idade.
- Tabela 8** - Severidade das infecções VSR positivas.
- Tabela 9** - Severidade das infecções VSR positivas, segundo o subtipo de vírus presente.
- Tabela 10** - Número de amostras positivas para o VSR por diferentes técnicas e as suas respectivas percentagens.
- Tabela 11** - Comparação das amostras positivas na IFI com a presença ou não do VSR.
- Tabela 12** - Comparação das amostras positivas no TR com a presença ou não do VSR.
- Tabela 13** - Comparação das amostras positivas na PCR com a presença ou não do VSR.
- Tabela 14** - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo das diferentes técnicas estudadas.
- Tabela 15** - Nível de concordância dos resultados do TR e da PCR quando comparados com os resultados da IFI, segundo o método estatístico de *Kappa*.
- Tabela 16** - Responsabilidades da equipa da Farmácia da Estação.
- Tabela 17** - Valores de referência da pressão arterial.
- Tabela 18** - Classificação da obesidade.



## Lista de Acrónimos

ADME	Assistência na Doença aos Militares
ADSE	Direção Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Funções Públicas
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
ARS	Administração Regional de Saúde
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
BPF	Boas Práticas de Farmácia
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CEDIME	Centro de Informação sobre o Medicamento
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
COFANOR	Cooperativa dos Farmacêuticos do Norte
COOPROFAR	Cooperativa dos Proprietários de Farmácia
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção Geral de Saúde
DGV	Direção Geral de Veterinária
DNAC	<i>Complementary Desoxyribonucleic acid</i>
DPCP	Doença pulmonar crónica da prematuridade
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunoabsorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FI	Folheto informativo
HA	Hemaglutinina
HTA	Hipertensão Arterial
IFI	Imunofluorescência indireta
IgG	Imunoglobulina G
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
INSA	Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge
IRC	Imposto sobre o Rendimentos das pessoas Coletivas
ITRI	Infeção do trato respiratório inferior
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MPVh	Metapneumovírus humano
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NA	Neuraminidase
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial de Saúde
Pb	Pares de bases
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>
PCHC	Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PMA	Preço Máximo Autorizado

PRM	Problema Relacionado com o Medicamento
PT	Prontuário Terapêutico
PUV	Produtos de Uso Veterinário
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RNP	Ribonucleoproteína
RT-PCR	<i>Reverse Transcription - Polymerase chain reaction</i>
SAD/PSP	Serviço de Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública
SAM	Sistema de apoio ao médico
SAMS	Serviço de Assistência médico-social do Sindicato Nacional dos Quadros e
QUADROS	Técnicos Bancários
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SPTT	Serviço de Prevenção e Tratamento da Toxicodependência
TR	Teste rápido
UBI	Universidade da Beira Interior
USF	Unidade de Saúde Familiar
VPI1	Vírus parainfluenza 1
VPI2	Vírus parainfluenza 2
VPI3	Vírus parainfluenza 3
VIA	Vírus influenza A
VIB	Vírus influenza B
VSR	Vírus sincicial respiratório
$\chi^2$	Teste do qui-quadrado

# 1. Investigação: O papel dos vírus na infecção respiratória inferior da criança

## 1.1. Introdução

As infecções respiratórias virais representam, em saúde pública, um problema pela sua ocorrência em todo o mundo, facilidade de disseminação na comunidade e relativa morbilidade e mortalidade (1, 2).

Nos países em desenvolvimento as doenças agudas do trato respiratório inferior (brônquicas e alveolares) constituem importante causa de internamento hospitalar de crianças nos primeiros doze meses de vida (3, 4), estimando-se que anualmente morram 5 milhões de crianças por infecções respiratórias de origem viral (1). As infecções dos brônquios e bronquíolos têm normalmente etiologia viral ao contrário dos quadros de pneumonia cuja participação dos vírus é pouco reconhecida, sendo a etiologia mais frequente a bacteriana (3). Por outro lado, nos países desenvolvidos os agentes virais são reconhecidos como responsáveis pela maior parte das infecções pulmonares, sejam brônquicas ou alveolares (3). Embora seja raro que este tipo de infecções provoque a morte a crianças saudáveis estão relacionadas com elevados custos ao nível dos sistemas de saúde (5).

Apesar de vários estudos terem demonstrado que é frequente a ocorrência de coinfeções bacterianas e víricas em crianças com pneumonia, os agentes patogénicos virais têm vindo a ter um maior papel na etiologia das infecções do trato respiratório inferior (ITRI) e são considerados os patogénicos predominantes quer na pneumonia adquirida na comunidade de crianças em idade pré-escolar (6) quer na bronquiolite viral aguda, sendo responsáveis por 50-90% de todas as ITRI em crianças mais novas (5). De facto, a bronquiolite viral aguda é reconhecida hoje em dia como a principal causa de hospitalização por infecção respiratória aguda em crianças com idade inferior a 2 anos. A definição mais aceite é a proposta por McConnochie que a define como o *“primeiro episódio agudo de dificuldade respiratória com sibilâncias, precedido por um quadro catarral das vias superiores (rinite, tosse, com ou sem febre), que afeta as crianças com menos de 2 anos, sendo que normalmente ocorre no primeiro ano de vida”* (7). No entanto, nem todos os autores estão de acordo com esta definição e ainda não se chegou a um consenso acerca dos critérios necessários para fazer o diagnóstico, especialmente a idade e o número de episódios. Alguns definem como um episódio agudo de sibilância que afeta uma criança previamente sã e que leva a um quadro de infecção respiratória aguda viral, sem precisar se é o primeiro episódio ou se se tratam de episódios recorrentes (4).

Desta forma, o diagnóstico da bronquiolite é essencialmente clínico e baseado na história típica de sintomas superiores como tosse, rinorreia, obstrução nasal e pieira e também nos sons respiratórios da auscultação (4, 8). Não raras vezes, a criança pode desenvolver febre, dificuldades respiratórias, recusa alimentar, apneia (4) e, normalmente ocorre conjuntivite em cerca de um terço dos casos e otite média em 5-10% das crianças diagnosticadas com bronquiolite. Os exames laboratoriais e radiológicos raramente são necessários para o diagnóstico, pelo que várias instituições têm desenvolvido protocolos de atuação baseados na evidência clínica, com o objetivo de diminuir a sua utilização desnecessária (9). Os sintomas descritos acima são autolimitados, sendo normalmente resolvidos com tratamento de suporte em casa, consistindo em ingestão adequada de líquidos e antipiréticos para controlar a febre. Ainda assim, cerca de 1-3% requer internamento hospitalar, principalmente entre os 3 e os 6 primeiros meses de vida, com uso de oxigénio suplementar se necessário, sendo a duração do internamento variável, mas a maioria das crianças melhora dentro de 3-4 dias. A lavagem frequente das mãos é o melhor meio de prevenir a disseminação secundária tanto em casa como em ambiente hospitalar (1, 4, 8).

Para além da bronquiolite, existem outras patologias do aparelho respiratório inferior, nomeadamente a pneumonia que é definida pelo desenvolvimento de anomalias nas trocas gasosas a nível alveolar acompanhadas por inflamação no parênquima pulmonar (1). A distinção entre bronquiolite e pneumonia não é, no entanto, clara, podendo os dois quadros ser confundidos ou mesmo coexistir. Existem ainda outras patologias que envolvem o epitélio respiratório sendo necessário um diagnóstico diferencial, nomeadamente infeções por *Bordetella pertussis*, presença de corpos estranhos no trato respiratório e refluxo gastroesofágico (1).

Os prematuros são mais suscetíveis às ITRI, provavelmente devido à imaturidade do seu sistema imunitário e pulmonar, essenciais para o combate às infeções. Estima-se que a taxa de hospitalização de crianças prematuras (nascidas entre as 33-35 semanas de gestação) se situe entre os 3,75%-9,8%, comparado com uma taxa de 1-3% para as crianças não prematuras. Para além dos prematuros, crianças imunodeprimidas, com doenças pulmonares crónicas ou com patologias cardíacas congénitas constituem também um importante grupo de risco para bronquiolite, nomeadamente para bronquiolite pelo vírus sincicial respiratório (VSR) (10).

De facto o VSR continua a ser o principal agente responsável por estas patologias, cerca de 85% dos casos de bronquiolite e 20% dos casos de pneumonia (11), mas os avanços feitos nos últimos anos ao nível da biologia molecular têm aumentado a sensibilidade dos métodos de diagnóstico e o número de vírus a incluir nos painéis a ser investigados, pondo em evidência a importância de outros agentes (6), nomeadamente dos adenovírus, dos vírus parainfluenza, designadamente do vírus parainfluenza 3 (VPI3), dos vírus influenza A e B (VIA e VIB) e, mais recentemente, do metapneumovírus humano (5). Os novos métodos moleculares permitiram ainda perceber que estas infeções são por vezes resultado de infeção por mais do que um

vírus, estando as taxas de coinfeção descritas em cerca de 10-30%, sendo controverso se as coinfeções podem ou não aumentar a morbidade associada (4).

## **1.1.1. Agentes responsáveis**

### **1.1.1.1. Adenovírus**

Os adenovírus foram isolados a partir de culturas de células dos adenoides de crianças na década de 50 (1) e todos os sorotipos humanos identificados pertencem a um único género da família *Adenoviridae* (12). São vírus sem invólucro que possuem uma cadeia dupla de DNA linear envolvida numa cápsula icosaédrica, que possui fibras contendo as proteínas de ligação viral nos vértices (1, 12).

Estes vírus infetam as células epiteliais de revestimento da orofaringe, bem como os órgãos respiratórios e entéricos. A disseminação pode ocorrer após a replicação local do vírus, com subsequente propagação para órgãos viscerais, sendo propenso a tornar-se latente e persistir em tecidos linfoides e adenoides (12). Uma vez que os adenovírus resistem aos detergentes e às secreções do trato gastrointestinal, podem disseminar-se pela via fecal-oral, através das mãos e fômites (incluindo instrumentos médicos e em piscinas tratadas com pouco cloro) (12). No entanto, os adenovírus humanos disseminam-se principalmente pelo contacto respiratório direto entre humanos, via aerossóis (1, 12).

Estima-se que cerca de 5% a 10% das doenças respiratórias endémicas em crianças mais novas sejam causadas por esta família de vírus. As manifestações clínicas podem estar confinadas ao trato respiratório superior, no entanto, podem envolver a conjuntiva ou até progredir para o trato respiratório inferior, designadamente para quadros de bronquiolite e pneumonia (13, 14). Embora a maioria das infeções sejam autolimitadas, os adenovírus podem estar associados a infeções severas e mesmo letais quer em indivíduos imunocomprometidos quer em indivíduos saudáveis (14). Não há nenhum tratamento aprovado para a infeção por adenovírus, mas é reconhecida a importância dos anticorpos na resolução das mesmas, uma vez que protegem da reinfeção pelo mesmo sorotipo (12).

### **1.1.1.2. Vírus influenza**

O vírus influenza A foi isolado em 1933 e o influenza B sete anos depois, em 1940. Estes vírus pertencentes à família *Orthomyxoviridae* e género *Influenzavirus* são vírus com invólucro, isto é, são rodeados por uma membrana lipídica de origem celular e possuem um genoma segmentado de RNA linear simples de sentido negativo envolvido numa cápside helicoidal (1, 12).

Estes vírus possuem duas glicoproteínas importantes na patogénese viral - a hemaglutinina (HA) que está envolvida na fixação do vírus às células hospedeiras no início da infeção e a neuraminidase (NA) que facilita a libertação dos viriões recém-formados a partir das células.

Estas duas glicoproteínas possuem uma elevada taxa de variação antigénica que, associado ao facto de possuir um genoma de RNA segmentado, facilita a ocorrência de epidemias anuais e pandemias globais, uma vez que permitem ao vírus escapar à memória imune do hospedeiro. As variações antigénicas menores resultantes da mutação dos genes HA e NA acontecem anualmente e levam a epidemias locais de infecção por Influenza A e B, de modo particular nos meses de inverno. Por outro lado, as variações antigénicas maiores originam-se do reagrupamento de segmentos de RNA de genomas de diferentes linhagens, inclusive linhagens animais, levando ao aparecimento de estirpes completamente novas e à ocorrência de pandemias globais. Devido à sua elevada densidade populacional e à proximidade entre humanos, suínos, frangos e patos, pensa-se que a China seja uma região de origem de novos vírus reagrupados e a fonte de muitas linhagens de influenza pandémicas. É esta elevada variabilidade antigénica que justifica a necessidade de vacinação anual contra o Influenza pois o vírus pode infetar e produzir doença mesmo nas populações que possuem imunidade por infecção anterior uma vez que os seus anticorpos não reconhecem as novas variações antigénicas (1, 12).

Quanto ao mecanismo de patogenicidade dos vírus *Influenzae*, a infecção espalha-se de imediato através do ar em gotículas expelidas a partir do trato respiratório, de modo especial pelas crianças em idade escolar que são a população mais suscetível, podendo o contágio anteceder os sintomas, que geralmente são sintomas clássicos de gripe como febre, mal-estar, dor de cabeça e mialgias. Estes vírus inicialmente estabelecem uma infecção local no trato respiratório superior e, para além de comprometer as defesas naturais do trato respiratório, a infecção por influenza promove a adesão bacteriana às células epiteliais. Desta forma, a pneumonia pode originar-se devido à patogénese viral ou devido a uma infecção bacteriana secundária (12). De uma forma geral, estas doenças são autolimitadas que raramente se alastram a outros órgãos além do pulmão e a recuperação, normalmente, inicia-se dentro de três a cinco dias a partir do início dos sintomas, mas pode levar um mês ou mais (12). O tratamento, geralmente, tem como objetivo o alívio dos sintomas. No entanto, os fármacos antivirais amantadina, rimantadina, zanamivir e oseltamivir podem ser usados para a profilaxia ou tratamento no início da doença. As vacinas mortas e as vivas contêm linhagens dos vírus influenza A e B que são prognosticados anualmente (12).

### **1.1.1.3. Vírus parainfluenza**

Os vírus parainfluenza, que foram descobertos no final da década de 50, são vírus respiratórios que normalmente causam sintomas semelhantes à rinite infecciosa comum, embora possam causar doença grave no trato respiratório (12). Este grupo de vírus faz parte da família do VSR e do MPVh, a família *Paramyxoviridae*, sendo que o vírus parainfluenza 1 (VPI1) e o vírus parainfluenza 3 (VPI3) pertencem ao género *Respirovirus*, enquanto que o vírus parainfluenza 2 (VPI2) pertence ao género *Rubulavirus* (12, 15). Os vírus parainfluenza apresentam um genoma de RNA de cadeia simples, polaridade negativa e não segmentado

numa nucleocápside helicoidal envolta por um invólucro pleomórfico (12). Possuem na superfície duas proteínas: a hemaglutinina-neuraminidase (HN), que medeia a ligação com resíduos do ácido siálico nas membranas da célula hospedeira e a clivagem destes resíduos, e a proteína de fusão (F), que medeia a fusão do invólucro viral com a membrana da célula hospedeira (15).

Tal como o VSR, os vírus parainfluenza replicam-se nas células epiteliais da superfície do trato respiratório e, de um modo geral, permanecem no trato respiratório superior, causando apenas sintomas de constipação. Ainda assim, em aproximadamente 25% dos casos, propagam-se para o trato respiratório inferior e, em 2-3% dos casos, a doença pode evoluir para a forma grave de laringotraqueobronquite (12). A infecção primária por parainfluenza fornece alguma imunidade, mas esta imunidade não é completa ou de longa duração, podendo ocorrer reinfeções vários anos depois, no entanto, raramente são tão graves como as doenças observadas na infecção primária (1, 16).

Os vírus parainfluenza ocorrem em todo o mundo e entre pessoas de todas as faixas etárias. O VPI1 ocorre em epidemias, geralmente, durante o outono em anos alternados, o vírus VPI2 ocorre esporadicamente e o VPI3 tende a causar epidemias anuais durante o inverno em climas temperados (1). Todos estes vírus se propagam rapidamente, designadamente em ambiente hospitalar, uma vez que o período de contágio precede os sintomas e pode ocorrer na sua ausência, transmitindo-se pela inalação de gotículas dispersas no ar (aerossol) (12).

Como foi dito, estes vírus são a principal causa de laringotraqueobronquite em lactentes e crianças com menos de 5 anos de idade, podendo o VPI3 também provocar pneumonia e bronquite em bebés e crianças pequenas (1). Aliás, o VPI3 é o agente mais frequentemente isolado e mais suscetível de causar doença em lactentes e hospedeiros imunocomprometidos (16). Normalmente, as infeções são autolimitadas e o tratamento é, em grande parte dos casos, de suporte (15).

#### **1.1.1.4. Metapneumovírus humano**

O metapneumovírus humano (MPVh) pertence à família dos *Paramyxoviridae* e é o primeiro agente patogénico humano do género *Metapneumovirus*, tendo sido encontrado em todo o mundo desde a sua descoberta inicial (1, 17). Essa descoberta foi realizada em 2001 por um grupo de cientistas holandeses (17-19). É muito semelhante ao VSR em termos de organização genómica, estrutura viral, antigenicidade e sintomas clínicos, daí pertencerem à mesma família (20), no entanto não apresenta as proteínas não estruturais NS<sub>1</sub> e NS<sub>2</sub> e difere na ordem dos genes F e M<sub>2</sub>, codificando apenas 8 proteínas, como se pode verificar na figura 1 (18).

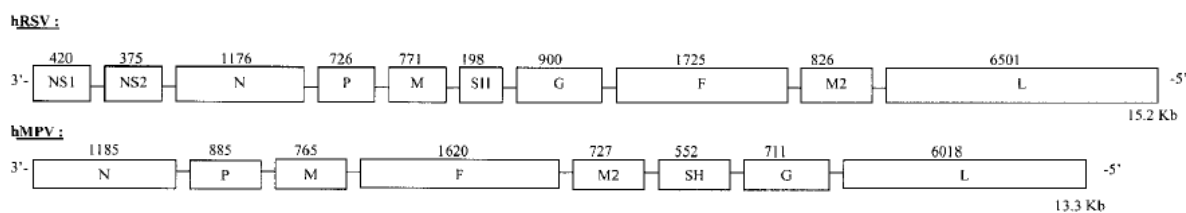


Figura 1 - Comparação do genoma do VSR com o genoma do MPVh (17).

As infecções pelo MPVh, à semelhança do que ocorre com o VSR, podem ser assintomáticas, causar doenças como a rinite infecciosa comum ou bronquiolite e pneumonia (12). Provavelmente, os MPVh são responsáveis por 2-12% das infecções respiratórias inferiores na população pediátrica (1, 12), sendo que os sinais de doença podem incluir tosse, dor de garganta, rinorreia e febre alta.

### 1.1.1.5. Vírus Sincicial Respiratório

O vírus sincicial respiratório é o agente patogénico mais importante causador de doença aguda respiratória em lactentes e crianças até aos dois anos, sobretudo bronquiolite e pneumonia (4, 21). Foi isolado pela primeira vez em 1956 a partir de um chimpanzé (1) e o seu nome é devido à sua capacidade de formar sincícios resultantes da fusão de células infectadas, formando-se assim uma célula multinucleada (16).

Os VSR humano e animal formam um género separado, os *Pneumovirus*, que pertencem à família *Paramyxoviridae* (22). À semelhança de outros membros desta família, o VSR humano é composto por um invólucro que envolve uma nucleocápside helicoidal que contém o RNA linear de cadeia simples, de sentido negativo, não segmentado (1), que codifica pelo menos 10 proteínas, sendo 8 estruturais e 2 não estruturais (23). A representação esquemática do genoma e da estrutura do VSR podem visualizar-se nas figuras 2 e 3, respetivamente.



Figura 2 - Esquema do genoma do vírus sincicial respiratório (24).

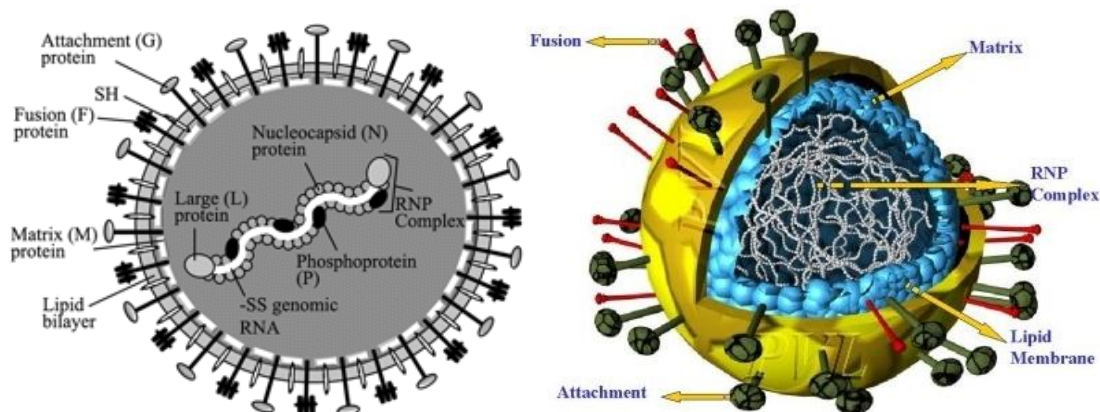


Figura 3 - Estrutura do vírus sincicial respiratório (23).

Este agente patogénico é um dos mais peculiares entre os que causam doenças respiratórias não só por causar sérios problemas de saúde a crianças, mas devido às suas proteínas estruturais que possuem características não usuais, que se encontram descritas na tabela 1 (22).

Tabela 1 - Características e funções das proteínas do VSR (F - fusion; SH - small hidrophobe; M - matrix; G - attachment; TNF $\alpha$  - fator de necrose tumoral) (23).

Proteína		Função	
Não estruturais	NS1 e NS2	Antagonizam as respostas antivirais induzidas pelo interferão	
Estruturais	Superfície	Glicoproteína G	Medeia a adesão do vírus à célula hospedeira
		Glicoproteína F	Medeia a fusão e penetração do virião na célula hospedeira e promove a fusão de células hospedeiras infetadas para facilitar a transmissão célula a célula (formação de sincícios)
		Proteína SH	Função não esclarecida: possivelmente auxilia na fusão e inibe o TNF- $\alpha$
	Matriz	Proteína M	Auxilia a penetração viral e inibe a transcrição da célula hospedeira
		Proteína M2-1	Promove a propagação viral
Associadas ao RNA	Proteínas N e P	Cofatores da enzima polimerase viral	
	Proteína L	Principal subunidade da enzima RNA polimerase	

Estas proteínas assumem um papel primordial na replicação do VSR. Resumidamente, a adsorção do vírus à célula é mediada pela ligação da proteína G a recetores celulares. Após a ligação da proteína G, a proteína F promove a fusão do invólucro viral à membrana celular da célula hospedeira, introduzindo a nucleocápside viral dentro do citoplasma da mesma. A replicação inicia-se com a transcrição do genoma viral pela polimerase e a montagem da nucleocápside acontece no citoplasma, em etapas distintas. No início, ocorre uma associação da proteína N ao genoma, formando-se o complexo ribonucleoproteína (RNP), subsequentemente as proteínas P e L associam-se ao complexo formando a nucleocápside. A proteína M direciona a nucleocápside às regiões da membrana celular que alcança a superfície viral realizando então o processo de libertação da partícula viral, com a libertação do vírus, processo no qual este adquire o invólucro proteico na superfície da célula hospedeira (18).

Para além das funções descritas anteriormente, estas proteínas, designadamente as proteínas N, F e G (25), possuem características genéticas e antigénicas particulares que distinguem vários subgrupos de VSR (26, 27). Já foram reconhecidos, com base na sua reatividade de anticorpos monoclonais, dois subgrupos antigénicos principais: A e B ou 1 e 2, sendo que estudos epidemiológicos desenvolvidos em países do hemisfério norte mostraram que as infeções pelo subtipo A são mais graves e ocorrem mais frequentemente, embora possam circular juntos durante a época epidémica (1, 28). Também foi observado em cada epidemia a circulação de múltiplos genótipos dentro de cada subtipo, com substituição do genótipo dominante a cada ano. A capacidade de se diferenciar os tipos e subtipos de VSR é útil para fins epidemiológicos e para avaliar o papel das variações genéticas nas reinfeções (29).

De facto, embora a variação antigénica não seja essencial para a ocorrência de reinfeções, pode contribuir para que isso aconteça, uma vez que permite a evasão imune. Para além disso, uma infeção primária apenas fornece uma proteção parcial para infeções subsequentes (24) pois é de curta duração, sendo comuns as reinfeções ao longo da vida, mesmo que a primeira tenha sido grave (30). Mufson et al. realizaram um estudo com crianças que haviam repetido a infeção por VSR no espaço de um ano e nenhuma delas experimentou doença respiratória grave durante a segunda infeção, concluindo também não existir diferenças entre a imunidade conferida pelo tipo A e tipo B (31).

Os fatores responsáveis pela imunidade não estão completamente estudados. Os anticorpos contra as glicoproteínas F e G parecem ser os componentes mais importantes da imunidade, particularmente a subclasse IgG1. A resposta imune mediada por células não tem sido tão bem caracterizada como a resposta a anticorpos, mas têm sido descritas implicações dos linfócitos T, neutrófilos, macrófagos e eosinófilos (32, 33). Em modelos animais, demonstrou-se que a imunidade contra a glicoproteína F proporciona uma maior proteção contra a reinfeção que a imunidade contra a proteína G ou as proteínas internas (16, 31).

*In vitro*, o VSR replica-se numa variedade de células, no entanto, em seres humanos a replicação parece estar restrita às células epiteliais respiratórias, podendo os antígenos ser detetados em células ciliadas e também na submucosa (16). Ao replicar-se nas células do trato respiratório, o vírus causa uma infecção devido a necrose e danos diretos nos cílios ou, indiretamente, pela promoção de respostas inflamatórias que levam à destruição do epitélio, edema e aumento na produção de muco. Após um período de incubação médio de 3-5 dias, o quadro clínico inicia-se com sintomas das vias aéreas superiores semelhantes à rinite infecciosa comum, e progride com o acometimento das vias aéreas inferiores, sendo a obstrução dos bronquíolos o mais frequente (bronquiolite) (12, 16).

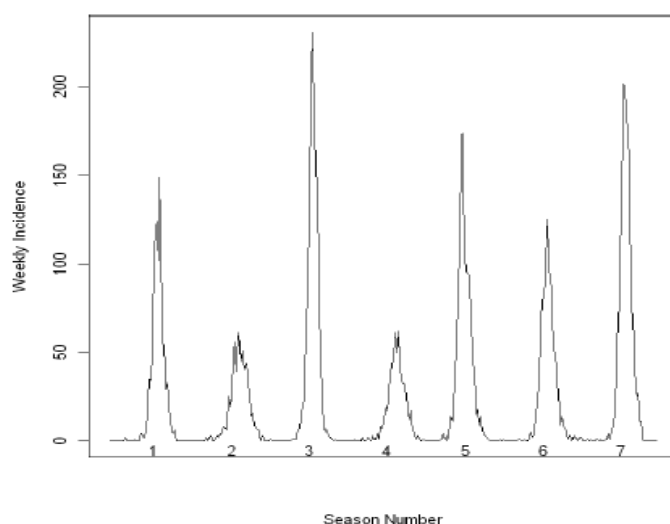
Hoje em dia sabe-se que mais de um terço das crianças saudáveis desenvolve doenças do trato respiratório inferior por VSR e existem evidências serológicas de que quase todas as crianças (mais de 90%) foram infetadas pelo VSR nos dois primeiros anos de vida (26, 30), considerando-se que o pico de incidência se situa entre o segundo e o sexto mês de idade (34). Estima-se que, a nível global, seja responsável por cerca de 64 milhões de infeções e 53.000 a 199.000 mortes, a cada ano (11, 12), sendo que em 25 a 33% destes casos, o trato respiratório inferior é afetado e 1% é grave o suficiente para necessitar de internamento hospitalar, ocorrendo em 95.000 crianças nos Estados Unidos da América (EUA), anualmente (12).

Para além disso, sabe-se que as crianças hospitalizadas devido a infecção por VSR tendem a ser mais novas que aquelas que são hospitalizadas devido a infeções por outros vírus respiratórios (35). De facto, os quadros clínicos mais graves, caracterizados por apneia ou insuficiência respiratória grave, as complicações e a mortalidade são mais frequentes em determinados grupos de risco e/ou devido a fatores de risco, quer demográficos, quer ambientais, que predispõe as crianças a infecção grave por VSR e consequente hospitalização, designadamente: idade (menores que 6 meses), prematuridade, número de irmãos/outras crianças em contacto, história de atopia, ausência/duração do aleitamento materno, exposição pós-natal ao fumo do tabaco, sexo masculino, frequência de creche, portadores de doenças prévias: imunodeficiências, doença pulmonar crónica da prematuridade (DPCP) e doença cardíaca congénita, não estando bem compreendidos, no entanto, os fatores virais associados à virulência e à severidade da doença (4, 10, 16, 26).

A maioria destas infeções não deixa sequelas, contudo, em alguns casos, pode ter implicações na saúde futura da criança. A este respeito, têm vindo a ser realizados vários estudos que tentam demonstrar associação entre a infecção por VSR e hospitalizações frequentes devido a problemas respiratórios na primeira década de vida com perturbações respiratórias a longo prazo como função pulmonar anormal, asma, tosse recorrente e bronquite (11, 27, 35). Não obstante, os resultados obtidos não têm sido consistentes, nem se conhecem os mecanismos exatos pelos quais a infecção viral pode provocar ou exacerbar estas complicações em crianças previamente saudáveis. No estudo coorte prospetivo realizado por Sigurs et al. para avaliar o

risco de desenvolvimento de asma e alergias como consequência de uma bronquiolite por VSR suficientemente grave para levar a uma hospitalização, concluiu-se que uma bronquiolite grave por VSR na infância é um importante fator de risco para o desenvolvimento de asma alérgica no início da adolescência (36). Por outro lado, uma revisão efetuada por Kneyber et al concluiu ser improvável que a ocorrência de bronquiolite provocada por VSR nos primeiros anos de vida seja a causa de asma em anos posteriores, uma vez que não encontraram diferenças significativas a respeito de uma história pessoal e/ou familiar de atopia ou asma entre o grupo que teve bronquiolite e o grupo controlo (37). Diversas hipóteses tentam explicar a relação das infeções virais com a presença de sibilâncias e asma, Lorente et al apontam, designadamente: alteração da resposta imune perante os diferentes alérgenos, indução de uma inflamação típica de asma alérgica por interação com os linfócitos T ou potenciação da inflamação alérgica (38).

Os surtos de infeção por VSR normalmente ocorrem nos meses de inverno e no início da primavera, em países com climas temperados (1, 22, 39), sendo que em Portugal, ocorre em epidemias anuais com máxima incidência entre outubro e abril (40). Já em áreas geográficas mais frias o pico epidémico ocorre, geralmente, entre o outono e o inverno, enquanto que em áreas tropicais ocorrem na estação mais chuvosa (30, 41). Em algumas regiões, as epidemias geralmente seguem um ciclo bienal de ano para ano, com uma época em que a epidemia é relativamente pequena seguida de outra em que a epidemia é maior, como se pode observar na figura 4 (42).



**Figura 4** - Incidência semanal do VSR observada durante 7 épocas epidémicas num hospital pediátrico em Salt Lake City (EUA) desde julho de 2001 a junho de 2008 (42).

O vírus é altamente contagioso e é transmitido pelas secreções respiratórias através do contato próximo com pessoas infetadas ou contato com objetos ou superfícies contaminados. A infeção pode ocorrer quando as partículas infecciosas entram em contacto com as membranas mucosas dos olhos, boca ou nariz e, possivelmente, pela inalação de aerossóis emitidos por espirros ou tosse (1, 41).

O VSR cresce otimamente a pH de 7,5 e é inativado a temperaturas entre 50-60 °C. Apesar de ser sensível à temperatura, pode permanecer viável por várias horas em bancadas e por mais de uma hora em luvas de borracha contaminadas com secreções nasais infetadas por VSR. Ainda assim, é rapidamente inativado por água, sabão e desinfetantes (41).

A prevenção primária ao VSR consiste em minimizar a exposição a este agente viral e, mesmo após uma exposição, minimizar uma exposição recorrente pode diminuir a infeção. Outras medidas preventivas incluem a diminuição da exposição ao fumo do tabaco, a restrição do acesso a creches dos doentes de alto risco durante a época epidémica e o incentivo à lavagem das mãos em todas as circunstâncias (43). Os lactentes e as crianças com fatores de risco para infeção grave por VSR podem receber doses mensais de palivizumab (Synagis®), um anticorpo monoclonal humanizado de murinos anti-VSR, durante a época epidémica. Este tratamento é extremamente caro e o custo-efetividade da terapia pode ser melhorado se esta apenas for realizada durante os períodos de maior atividade do VSR (42). Franco et al, num estudo coorte prospetivo realizado no ano de 2006 em Portugal, não conseguiram demonstrar uma estimativa de relação custo-eficácia favorável à administração de palivizumab segundo as recomendações da Seção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria (44).

O tratamento universal das infeções pelo VSR está baseado nas medidas de suporte, como a administração de oxigénio e hidratação, sendo que o uso dos broncodilatadores é controverso, uma vez que são mais efetivos no início da infeção, momento em que as vias aéreas de menor calibre ainda não estão obstruídas com secreções. Em alguns casos, são utilizados corticosteroides sistémicos e/ou inalatórios e fármacos antivirais. O agente antiviral mais utilizado, a ribavirina, está associada a benefícios clínicos limitados, que não são capazes de justificar o seu uso, uma vez que os custos são elevados e existem dificuldades consideráveis na sua administração, principalmente nos doentes em ventilação mecânica (18).

#### **1.1.1.6. Outros vírus**

Outros vírus associados a infeções das vias áreas inferiores são o rinovírus, os coronavírus humanos, o bocavírus humano e os enterovírus. Para além destes, o vírus do sarampo, o vírus varicela zoster, o herpes simples e o citomegalovírus podem provocar infeções respiratórias, principalmente em pessoas imunodeprimidas (1).

Embora os rinovírus sejam um grupo de vírus responsáveis pela rinite infecciosa comum (trato respiratório superior), estudos recentes associam a infeção por rinovírus com exacerbações da asma e com doença aguda do trato respiratório inferior, designadamente pneumonia, de modo especial em pessoas com doença pulmonar obstrutiva crónica, fibrose quística e imunocomprometidos (1, 45). Estudos sugerem que os rinovírus estão muitas vezes implicados em coinfeções do sistema respiratório, o que resulta numa maior severidade das manifestações clínicas (45).

Os coronavírus humanos, designadamente o coronavírus humano NL63, um novo vírus identificado em 2004 em amostras clínicas provenientes de crianças e adultos com infecção respiratória aguda nos Países Baixos mas amplamente distribuído em todo o mundo, têm vindo a ser identificados como importantes patogéneos do sistema respiratório das crianças. As infeções que provoca são semelhantes às provocadas pelo VSR ou MPVh, no entanto, as informações relativas à epidemiologia, sazonalidade e evolução clínica ainda não estão completamente clarificadas (46, 47).

O bocavirus humano é o vírus respiratório mais recentemente identificado associado à bronquiolite. Foi isolado em 2005 a partir de amostras de secreções respiratórias de crianças suecas com ITRI, e desde então tem sido detetado em vários países, estando associado à bronquiolite, episódios recorrentes de sibilância, crises de asma e pneumonia. A maioria das infeções ocorre entre os 6 meses e os 3 anos de idade e, à semelhança dos outros vírus respiratórios, apresenta um padrão sazonal de distribuição dos casos ao longo do ano, com maior frequência durante os meses de inverno e primavera (48-50).

### **1.1.2. Diagnóstico laboratorial**

Embora a pesquisa do agente viral responsável pela infecção respiratória seja discutível, em meio hospitalar o diagnóstico precoce adquire especial importância nomeadamente para efetuar terapia antiviral, se necessário, bem como para serem tomadas medidas de isolamento para prevenção da infecção nosocomial e diminuir a necessidade de procedimentos adicionais de diagnóstico (9, 51). Por outro lado, uma vez que a prescrição desenfreada de antibióticos para doenças de origem viral é um fator que contribui para o aumento das resistências a antibióticos de algumas bactérias prevalentes na população pediátrica, o diagnóstico viral rápido e preciso pode ser um importante componente de um plano de contenção das resistências microbianas. Byington et al demonstraram que a disponibilidade de um método de diagnóstico rápido e preciso para os vírus respiratórios mais comuns está associado a uma diminuição do uso de antibióticos em crianças hospitalizadas por doença respiratória (52). Woo et al. demonstraram que o diagnóstico rápido de infeções respiratórias em crianças é mesmo um procedimento custo-efetivo (53). Vários métodos rápidos de diagnóstico estão disponíveis, incluindo ensaios imunoenzimáticos e imunofluorescência, que se baseiam na deteção dos antígenos do vírus nas secreções respiratórias, para além de métodos imunocromatográficos (39).

#### **1.1.2.1. Testes rápidos**

Têm vindo a ser desenvolvidos vários testes, nomeadamente ensaios imunoenzimáticos, sistemas imunocromatográficos ou imunoenaios óticos que permitem a deteção rápida de vírus respiratórios e que são menos exigentes tecnicamente, isto é, são técnicas mais simples que não requerem tantos procedimentos e equipamentos laboratoriais, sendo que um dos principais objetivos é que até possam ser utilizados no próprio consultório médico (1).

Muitas destas técnicas permitem um primeiro despiste de alguns vírus respiratórios, designadamente distinguir entre infeções por VIA ou VIB ou infeções por VSR e VIA. As suas vantagens são a diminuição do tempo de espera para se obterem os resultados e o facto de requererem uma menor manipulação das amostras. Ainda assim, embora estes métodos simplifiquem a componente técnica não são tão sensíveis e específicos como as técnicas de imunofluorescência e biologia molecular. O valor preditivo positivo, isto é, a probabilidade de existir a doença dado que o resultado do teste foi positivo, é geralmente mais elevado quando existe uma maior prevalência da doença na época sazonal do vírus. Durante os períodos de elevada prevalência os resultados positivos podem ser aceites como corretos, no entanto, os resultados negativos devem ser confirmados por um segundo método (1).

### **1.1.2.2. Imunofluorescência**

A deteção de vírus nas secreções nasofaríngeas por imunofluorescência foi desenvolvida em 1968, utilizando-se antissoros de coelho. O método foi um avanço no diagnóstico rápido de doenças respiratórias provocadas por vírus, sendo que se obtiveram ótimos resultados. Mais tarde, esta tecnologia foi melhorada pela preparação de reagentes baseados em anticorpos monoclonais, sendo que a fluorescência inespecífica foi reduzida e a fluorescência específica aumentada. A colheita de amostras requer perícia e estas devem ser mantidas no frigorífico até que sejam separadas e fixas à lâmina para observação ao microscópio. A imunofluorescência é particularmente útil em pequenos laboratórios hospitalares, onde o transporte das amostras é rápido e o número de amostras a analisar diariamente é pequeno (54). Esta é uma técnica rápida, sendo que os resultados normalmente estão disponíveis dentro de 1-3h, dependendo do número de amostras a analisar. Este método possui excelente especificidade e muito boa sensibilidade (1).

Esta técnica é mais sensível para a deteção do VSR que a própria cultura celular uma vez que este é rapidamente inativado se as amostras não forem mantidas refrigeradas e transportadas rapidamente para o laboratório para serem inoculadas em culturas de células dentro de um curto período após a colheita. As sensibilidades da imunofluorescência para a deteção de vírus respiratórios variam de vírus para vírus, mas geralmente atribui-se 90% para o VSR, 80% para o VIA e VIB, 70% para os VPI 1-3 e 50% para o adenovírus. Estão sob investigação os anticorpos monoclonais desenvolvidos contra o MPVh para se estabelecer a sua utilidade clínica (1).

### **1.1.2.3. Biologia Molecular**

A biologia molecular tem vindo a ser usada como a nova estratégia de ouro para deteção de uma ampla variedade de agentes em diversas especialidades científicas, nomeadamente a virologia, uma vez que é uma técnica bastante sensível e específica.

O método utiliza um par de oligonucleótidos sintéticos iniciadores da reação (*primers*), cada um deles “hibridizado” a uma cadeia da dupla cadeia de DNA e abrangendo uma área que será exponencialmente reproduzida. O *primer* hibridizado atua como substrato para a DNA polimerase (derivada da bactéria *Thermus aquaticus* e então chamada de Taq) que cria uma cadeia complementar via adição sequencial de nucleótidos. O processo pode ser resumido em três etapas, como se pode observar na figura 5.

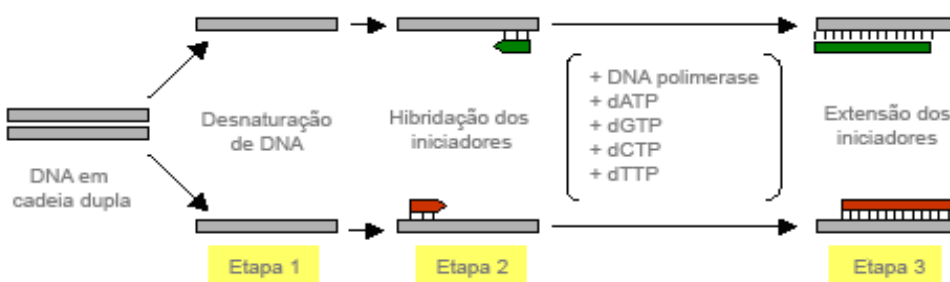


Figura 5 - Representação esquemática do processo de PCR (55).

- 1) Separação da cadeia dupla de DNA a temperaturas superiores a 90°C
- 2) Hibridação dos *primers* a 50-70°C e
- 3) Otimização da extensão a 72-78°C.

A taxa de variação da temperatura, o tempo de incubação a cada temperatura e o número de vezes que cada conjunto de temperaturas (ciclos) é repetido são controlados por um termociclador programável (56). Os produtos desta reação têm que ser posteriormente submetidos a sistemas que permitam a sua detecção, designadamente a eletroforese em gel de agarose.

Muitas vezes, a PCR é tão sensível que apenas é necessário um número limitado de genomas virais para que o resultado seja positivo, ou seja, é afetada a sua especificidade. Por outro lado, a sensibilidade pode ser afetada pela presença de inibidores não específicos da PCR, que podem levar a um resultado negativo, mesmo na presença de grandes quantidades de vírus, se os inibidores não forem completamente removidos. Para além disso, pode ocorrer que os *primers* se liguem a regiões incorretas do genoma, originando produtos inesperados (54). Para reduzir os falsos positivos resultantes da ligação dos *primers* a locais de ligação inespecíficos têm sido feitas várias alterações na PCR, designadamente o desenvolvimento da *nested* PCR, que envolve dois pares de *primers*, usados em dois passos sucessivos. O segundo passo tem como objetivo amplificar um alvo secundário no produto proveniente da primeira PCR. É muito improvável que qualquer produto indesejável contenha locais de ligação para os dois novos *primers*, assegurando-se assim que o produto da segunda PCR é menos contaminado por produtos resultantes de dímeros ou sequências alvo alternativas. Não obstante esta técnica melhorar bastante a sensibilidade e especificidade, há um risco de se

obterem resultados falsos positivos devido à contaminação da amostra pois aquando da abertura dos tubos para se efetuar a segunda etapa pode haver formação de microaerossóis de produto amplificado que podem contaminar os restantes (57). A tabela 2 sumariza as principais vantagens e desvantagens desta técnica.

Tabela 2 - Resumo das vantagens e desvantagens da *nested*-PCR (58).

<i>Vantagens</i>	<i>Desvantagens</i>
Sensibilidade aumentada. A adição de nova enzima e reagentes mantém a reação na fase “exponencial” por mais tempo. O alvo da segunda PCR é um produto da primeira PCR, que muitas vezes é maior que o original da amostra clínica. O tamanho reduzido do produto amplificado final aumenta a eficiência da reação. Os inibidores da PCR presentes na amostra clínica são diminuídos durante a segunda PCR devido à diluição com os novos reagentes adicionados. Especificidade aumentada. Diminui a ligação não-específica.	Maiores custos pela necessidade de utilização de mais reagentes e enzima. São necessárias manipulações adicionais. Aumenta o risco de contaminação pela transferência do primeiro produto amplificado para o segundo tubo. Aumentam os falsos positivos.

### 1.1.3. Objetivos

Este trabalho teve como objetivos:

- Estudar a taxa de incidência dos diferentes vírus respiratórios, designadamente adenovírus, vírus influenza A e B, vírus parainfluenza 1, 2 e 3 e vírus sincicial respiratório nas crianças com idade inferior a dois anos internadas no serviço de urgência, pediatria ou neonatologia do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), usando técnicas de biologia molecular (PCR) e técnicas de imunofluorescência, desde novembro de 2011 a abril de 2012.
- Correlacionar os resultados obtidos, nomeadamente o vírus responsável e a existência de coinfeções com a gravidade do quadro clínico.
- Tipar, nos casos positivos para VSR, as estirpes obtidas em VSR do tipo A e do tipo B e relacionar os tipos encontrados com a gravidade do quadro clínico.
- Comparar os testes rápidos para a pesquisa do vírus sincicial respiratório, nomeadamente o *RSV respi-strip da Coris Bioconcept®*, com uma técnica de PCR e imunofluorescência.

## 1.2. Materiais e métodos

### 1.2.1. Amostra

Este estudo foi levado a cabo no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) - Hospital Pêro da Covilhã, desde o mês de novembro de 2011 até ao mês de abril de 2012. Nele foram incluídas todas as crianças com idade inferior a dois anos que se apresentaram no serviço de urgência ou estavam internadas no serviço de pediatria ou neonatologia e que apresentavam sinais e sintomas de infecção respiratória e cuja equipa médica suspeitasse de etiologia viral.

Foram recolhidas as secreções respiratórias pelos clínicos e armazenadas num frasco contendo PBS (*Phosphate buffered saline*) de pH 7,4, com a identificação da criança. As amostras foram processadas no serviço de patologia clínica, designadamente no laboratório de virologia, do mesmo hospital.

### 1.2.2. Pesquisa do VSR por um método imunocromatográfico

Todas as amostras foram inicialmente testadas para a presença do VSR no laboratório de urgência do serviço de patologia clínica do CHCB usando o teste rápido *RSV respi-strip da Coris Bioconcept®*. Trata-se de um método imunocromatográfico em que uma alíquota do aspirado nasofaríngeo é misturada com igual volume do tampão de extração num tubo que é incubado à temperatura ambiente por 10 minutos. Depois disto é inserida uma tira teste no tubo que contém a suspensão anterior e incubado por mais 15 minutos. Na presença de uma banda referente ao controlo e de uma outra banda considera-se um resultado positivo.

### 1.2.3. Pesquisa de vírus respiratórios por imunofluorescência indireta

Todas as amostras foram adicionalmente testadas por uma técnica de **imunofluorescência indireta**, recorrendo ao reagente comercial *Biotrin Respiratory Virus Panel®*. Este teste permite detetar, para além do VSR, outros vírus respiratórios, nomeadamente adenovírus, vírus influenza A e B e vírus parainfluenza 1, 2 e 3.

Resumidamente, as amostras foram lavadas com PBS de pH 7,4 e centrifugadas, recuperando-se as células do epitélio respiratório da criança, que depois de fixadas numa lâmina de vidro foram incubadas com anticorpos monoclonais específicos anti-adenovírus, anti-influenza A e B, anti-parainfluenza 1, 2 e 3 e anti-VSR. Se o antigénio viral específico estiver presente na amostra, um complexo estável é formado com o anticorpo. Após a etapa de lavagem o conjugado anti-IgG foi adicionado ligando-se ao complexo antigénio-anticorpo. De seguida, efetuou-se uma nova etapa de lavagem de forma a remover qualquer reagente não ligado e

visualizou-se ao microscópio de fluorescência. As amostras positivas são caracterizadas por uma fluorescência verde brilhante, enquanto que as células não infectadas se apresentam vermelhas.

## 1.2.4. Pesquisa do VSR por RT-PCR

### 1.2.4.1. Extração

A extração do RNA do VSR de forma a levar a cabo as técnicas de biologia molecular, foi realizada recorrendo ao reagente RNeasy da QIAGEN®, de acordo com as instruções do fabricante. Desta forma, pipetou-se 50 µL da amostra para tubos *ependorff* e adicionou-se 350 µL de tampão RTL e agitou-se no vórtex. De seguida adicionou-se 350 µL de etanol a 70% e foram transferidos 700 µL da mistura anterior para uma coluna de extração de RNA. Depois de centrifugado a pelo menos 8000 g durante 15 segundos rejeitou-se o filtrado e adicionou-se 700 µL de tampão RW<sub>1</sub>, centrifugando-se novamente. Posteriormente rejeitou-se o tubo contendo o filtrado e colocou-se na coluna um tubo novo. Adicionou-se 500 µL de tampão RPE, centrifugou-se a pelo menos 8000 g durante 15 segundos, rejeitou-se o filtrado e adicionou-se mais 500 µL de tampão RPE, centrifugando-se novamente durante 8 min. Rejeitou-se o filtrado e centrifugou-se durante 1 minuto à velocidade máxima. Por fim, colocou-se a coluna num tubo de 1,5 ml e adicionou-se 50 µL de água destilada livre de DNA/RNAses, centrifugando-se a pelo menos 8000 g durante 1 minuto.

### 1.2.4.2. Amplificação

As amostras foram analisadas utilizando-se uma técnica de *nested* RT-PCR (*reverse transcription - polymerase chain reaction*). O conjunto de *primers* utilizados encontram-se descritos na tabela 3, sendo que na primeira amplificação se utilizou 5 pmol de *primers* e na segunda 25 pmol. A transcrição reversa e a primeira amplificação foram realizadas num só passo, com o reagente comercial *AgPath-ID™ One-step PCR*. Para isso foram misturados 12,5 µl de tampão, 1 µl de enzima e água livre de nucleases até perfazer 20 µl, aos quais foram adicionados 5 µl de extrato de RNA. A amplificação foi realizada num termociclador consistindo num ciclo a 45°C por 10 minutos, um ciclo a 95°C por 10 minutos, seguidos por 40 ciclos (95°C por 15 segundos e 60°C por 45 segundos). Do produto da primeira amplificação transferiu-se 1 µL para 24 µl da mistura de amplificação secundária que contém 50 mM Tris-HCl (pH=8,8), 3,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 20 mM KCl, 0,2 mM de dNTPs e 1,5 U de Taq polimerase. Esta segunda amplificação foi realizada num termociclador programado da seguinte forma: 94°C por 2 minutos seguido por 35 ciclos (94°C por 1 minuto, 60°C por 1 minuto e 72°C por um minuto).

Tabela 3 - Propriedades dos *primers* usados na amplificação do VSR (*F* - *forward*; *R* - *reverse*) - Adaptado de Stockton et al (59).

AMPLIFICAÇÃO	PRIMER	SEQUÊNCIA (5' → 3')
Primária	RSV AB F	GTCTTACAGCCGTGATTAGG
	RSV AB R	GGGCTTTCTTTGGTTACTTC
Secundária	RSV A F	GATGTTACGGTGGGGAGTCT
	RSV A R	GTACTGTAGTTAATCACA
	RSV B F	AATGCTAAGATGGGGAGTTC
	RSV B R	GAAATTGAGTTAATGACAGC

### 1.2.4.3. Detecção do material genético amplificado

O produto final foi separado por eletroforese em gel de agarose corado com brometo de etídeo que se liga ao material genético, obtendo-se uma banda, visível à luz ultravioleta, na região correspondente ao peso molecular do fragmento amplificado, nomeadamente 334 pb para o VSR do tipo A e 183 pb para o VSR do tipo B.

### 1.2.5. Análise estatística

Os diferentes métodos de diagnóstico, utilizados para deteção do VSR, foram avaliados quanto à sua validade, isto é, a sua capacidade de categorizar corretamente as pessoas em grupos com e sem doença, pelos parâmetros de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, descritos por Armitage e Berry (60). Os dados foram tabulados de acordo com o esquema da tabela 4, tendo-se considerado que uma amostra era verdadeiramente positiva se detetada desta forma em pelo menos dois dos três métodos em estudo.

Tabela 4 - Esquema de tabulação dos resultados para avaliação das técnicas quanto à sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

		Doença		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
Teste de diagnóstico	POSITIVO	A Número de amostras positivas verdadeiras detetadas pelo teste (verdadeiro positivo)	B Número de amostras negativas verdadeiras detetadas pelo teste (falso positivo)	A+B Total de amostras positivas detetadas pelo teste
	NEGATIVO	C Número de amostras positivas verdadeiras não detetadas pelo teste (falso negativo)	D Número de amostras negativas verdadeiras não detetadas pelo teste (verdadeiro negativo)	C+D Total de amostras negativas detetadas pelo teste

	Total	A+C Total de amostras positivas verdadeiras	B+D Total de amostras negativas verdadeiras	N Total de amostras analisadas
--	-------	---	---	--------------------------------------

A sensibilidade refere-se à capacidade do teste classificar como positivo o indivíduo que possui o parâmetro em diagnóstico, neste caso, a infecção pelo vírus, ou seja, a proporção de resultados verdadeiramente positivos  $[A/(A+C)]$ . Por sua vez, a especificidade do teste refere-se à sua capacidade de classificar como negativo o indivíduo que não possui o parâmetro em diagnóstico, ou seja, a proporção de verdadeiros negativos  $[D/(B+D)]$  (60). O valor preditivo positivo indica-nos a probabilidade de um indivíduo estar doente quando o teste é positivo  $[A/(A+B)]$  e o valor preditivo negativo a probabilidade de um indivíduo estar saudável quando o teste é negativo  $[D/(C+D)]$  (60).

O método estatístico de *Kappa*, descrito por Kramer e Feinstein, foi utilizado para a determinação do grau de concordância entre as técnicas de diagnóstico, excluindo a concordância ao acaso (61). Os dados foram analisados utilizando a equação 1.

$$K = P_0 - P_e / 1 - P_e \quad (\text{Eq. 1})$$

Sendo,

$$P_0 = A+D/N$$

$$P_e = [(A+B) (A+C) + (C+D) (B+D)]/N^2$$

$$N = A + B + C + D$$

São sugeridos os seguintes níveis quantitativos de significância para o valor de *Kappa* (61):

K<0	Concordância pobre
K de 0,00 a 0,20	Concordância fraca
K de 0,21 a 0,40	Concordância regular
K de 0,41 a 0,60	Concordância moderada
K de 0,61 a 0,80	Concordância substancial
K de 0,81 a 1,00	Concordância quase perfeita

As informações clínicas correspondentes aos episódios de infecção respiratória foram consultadas a partir do sistema informático SAM (Sistema de Apoio ao Médico), nomeadamente temperatura, frequência cardíaca e respiratória, oximetria de pulso, sinais e sintomas pulmonares e extrapulmonares, prescrição de antibióticos, corticosteroides e/ou broncodilatadores, necessidade de oxigenoterapia e/ou ventilação mecânica e necessidade de internamento e respetiva duração. Os resultados obtidos foram guardados numa folha do programa *Excell 2010* e analisados com o programa *SPSS 19.0 (Statistical Package for the Social Sciences)*. As comparações foram efetuadas utilizando-se os testes do qui-quadrado

para variáveis categóricas e one-way ANOVA para variáveis numéricas, considerando-se significantes se o valor de  $p < 0,05$ .

## 1.3. Resultados e Discussão

### 1.3.1. Caracterização da amostra

Neste estudo, foram analisadas 101 amostras de crianças com idade inferior a 2 anos que recorreram ao serviço de urgência ou estiveram internadas no serviço de pediatria ou neonatologia do CHCB entre 1 de novembro de 2011 e 30 de abril de 2012 e cujas manifestações clínicas sugeriam uma infecção do trato respiratório inferior de etiologia viral.

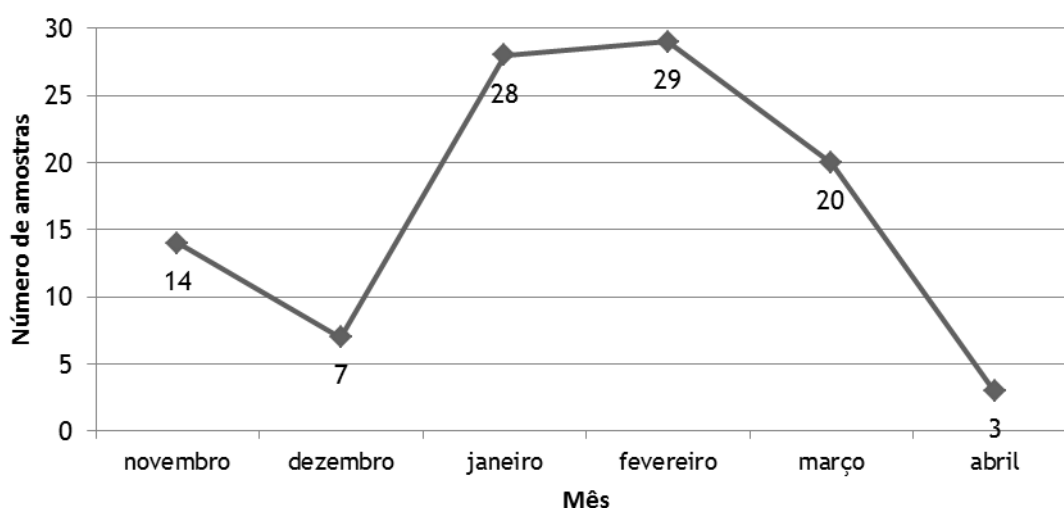


Figura 6 - Gráfico representativo da distribuição das amostras analisadas pelos meses do período de estudo.

Por observação da figura 6 verifica-se que o maior número de infecções respiratórias se registou nos meses de janeiro e fevereiro, com cerca de 30 amostras analisadas em cada um deles, sendo que o mês de abril foi o mês no qual se analisaram menos amostras, apenas 3.

Das 101 amostras analisadas, 51 (50,5%) pertenciam a crianças do género feminino e 50 (49,5%) a crianças do género masculino. A média de idades foi de  $8,55 \pm 0,57$  meses, sendo que cerca de 67% das crianças tinham menos de 12 meses.

Tabela 5 - Distribuição das crianças de acordo com o género e a idade.

Variável		Frequência (n)	Percentagem (%)
Género	Feminino	51	50,5
	Masculino	50	49,5
Idade	<6 meses	40	39,6
	7-11 meses	28	27,7
	12-24 meses	33	32,7

Estes resultados são concordantes com referências de estudos anteriores que indicam que o pico das infecções respiratórias inferiores agudas em crianças geralmente ocorre, nos climas

temperados como é o caso de Portugal continental, nos meses de inverno (8, 62). À semelhança de outros estudos que referem que o pico de infecção geralmente ocorre entre os dois e os seis meses de idade (62, 63), no nosso estudo verificou-se uma predominância da faixa etária inferior a 6 meses relativamente a crianças mais velhas. No que diz respeito ao género, embora as referências indiquem um predomínio do género masculino (63), no nosso estudo não se verificaram diferenças significativas em relação a este dado.

### 1.3.2. Manifestações clínicas

As crianças cujos respetivos aspirados nasofaríngeos foram analisados neste estudo apresentaram como principais manifestações clínicas a tosse e a rinorreia, 78 e 53% respetivamente. Algumas crianças apresentaram também sintomas extrapulmonares, sendo que a perda de apetite foi o mais referido, em quase 30% das crianças.

Tabela 6 - Resumo das principais manifestações clínicas apresentadas pelas crianças.

<i>Manifestações clínicas</i>		<i>Frequência (n)</i>	<i>Percentagem (%)</i>
<b>Sintomas respiratórios</b>	Tosse	79	78,2
	Rinorreia	53	52,5
	Obstrução nasal	23	22,8
	Pieira	25	24,8
	Falta de ar	18	17,8
<b>Sintomas extrapulmonares</b>	Perda de apetite	27	26,7
	Vómitos	20	19,8
	Diarreia	7	6,9
	Conjuntivite	8	7,9

A média da temperatura apresentada à entrada no serviço de urgência foi de  $37,48 \pm 0,78^\circ\text{C}$ , sendo que a criança que apresentou temperatura mais elevada tinha  $39,4^\circ\text{C}$  de febre. Embora apenas 53,1% das crianças apresentasse febre, este dado deve ser interpretado com cuidado, uma vez que muitas delas já tinham efetuado tratamento antipirético em casa, antes da vinda ao serviço de urgência.

Os sintomas observados nas crianças deste estudo condizem com os referidos por alguns autores que, ao estudarem as infeções respiratórias virais em crianças, observaram que as infeções se iniciam geralmente com tosse e rinorreia, mas não obrigatoriamente febre (21, 62). De acordo com as orientações técnicas da direção geral da saúde a temperatura pode mesmo ser variável, desde apirexia até febre elevada e pode haver recusa alimentar ou vômitos, sintomas extrapulmonares mais verificados também no nosso estudo (62).

À entrada do serviço de urgência foi avaliada a saturação periférica de oxigénio (%), por oximetria de pulso. Este é um excelente método de avaliação das crianças com suspeita de bronquiolite, uma vez que permite detetar de forma fiável se há presença ou não de hipoxemia e influenciar a decisão de internamento. De um modo geral, as crianças internadas

com base nos resultados da oximetria de pulso são associadas a maior risco de hospitalização prolongada, internamento em unidades de cuidados intensivos e necessidade de ventilação mecânica. Já as crianças em regime de ambulatório, com oximetria inferior a 95% em ar ambiente, estão associadas a maiores necessidades de retorno para novo atendimento (64). No nosso estudo, a média da saturação periférica de oxigénio foi de  $95,07 \pm 0,32\%$  e o menor valor apresentado foi de 85%. Mais de metade das crianças apresentou saturação de oxigénio inferior a 95%, como se pode observar na figura 7.

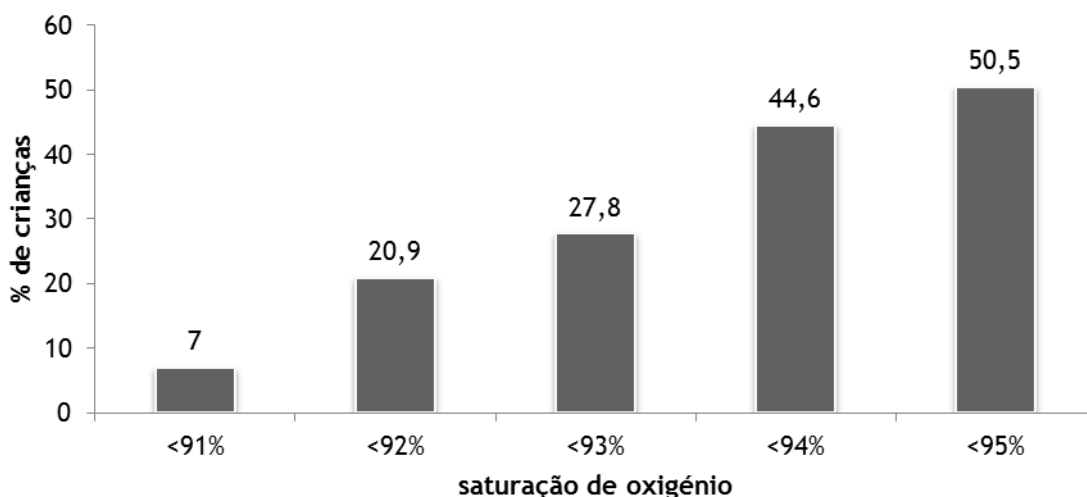
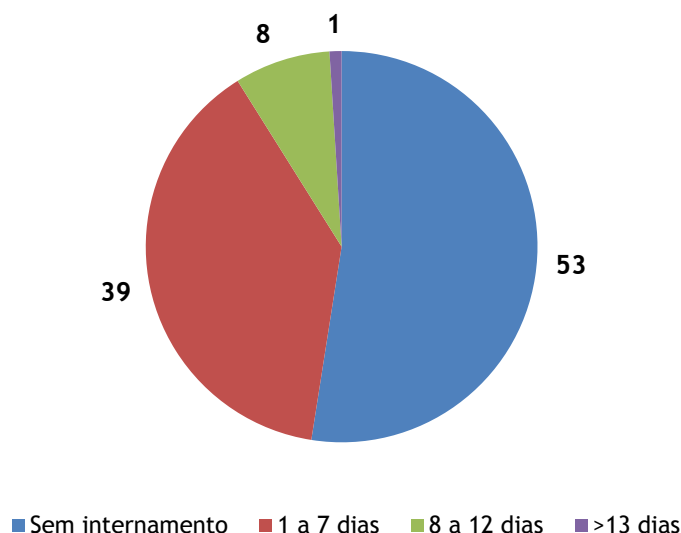


Figura 7 - Valores da saturação periférica de oxigénio à entrada no serviço de urgência.

Na grande maioria dos casos, a abordagem terapêutica à criança com infecção viral das vias respiratórias inferiores, nomeadamente bronquiolite, é efetuada em ambulatório (65). No entanto, das 101 crianças incluídas no estudo cerca de metade ( $n=48$ ) necessitou de internamento hospitalar, como se pode observar na figura 8. A duração média do internamento foi de  $2,41 \pm 0,35$  dias, tendo sido a duração máxima 18 dias e a mínima 1 dia. A opção de internamento geralmente é devida à dificuldade respiratória moderada a grave, hipoxemia, apneia, recusa alimentar ou vômitos, meio social desfavorável, impossibilidade de garantia de cuidados no domicílio, idade inferior a 6 semanas ou patologia subjacente de risco como, por exemplo, a cardiopatia congénita (62).



**Figura 8** - Número de crianças em diferentes intervalos referentes aos dias de internamento.

O tratamento da bronquiolite é essencialmente de suporte: oxigenoterapia, hidratação, vigilância do estado respiratório (hipoxemia, apneias, insuficiência respiratória), temperatura e nutrição. Por outro lado, existem aspetos mais controversos que dizem respeito ao uso de broncodilatadores, corticoides, antibióticos, antivirais específicos e imunoglobulinas (62, 64, 65). No nosso estudo, foi possível observar que das 53 crianças que não necessitaram de internamento, 27 (50,9%) tiveram alta para o domicílio apenas com recomendação de medidas gerais, nomeadamente vigilância de sintomas e a outras 23 (43,4%) foram prescritos broncodilatadores. Uma das crianças (1,9%) foi para casa com prescrição de antibiótico e a outra (1,9%) foi prescrito um corticosteroide. Para além disso, três crianças (5,7%) necessitaram de oxigenoterapia. Nas crianças internadas os broncodilatadores foram prescritos a 26 crianças (54,2%), os corticosteroides a 3 (6,3%) e antibioterapia a 14 (29,2%). Para além disso, deste grupo de crianças, 34 (70,8%) necessitaram de oxigénio suplementar como medida de suporte. Nenhuma criança incluída no estudo necessitou de ventilação mecânica. A figura 9 resume as opções terapêuticas tomadas pelos clínicos, quer nas crianças que necessitaram de internamento, quer naquelas cujo tratamento foi feito em ambulatório.

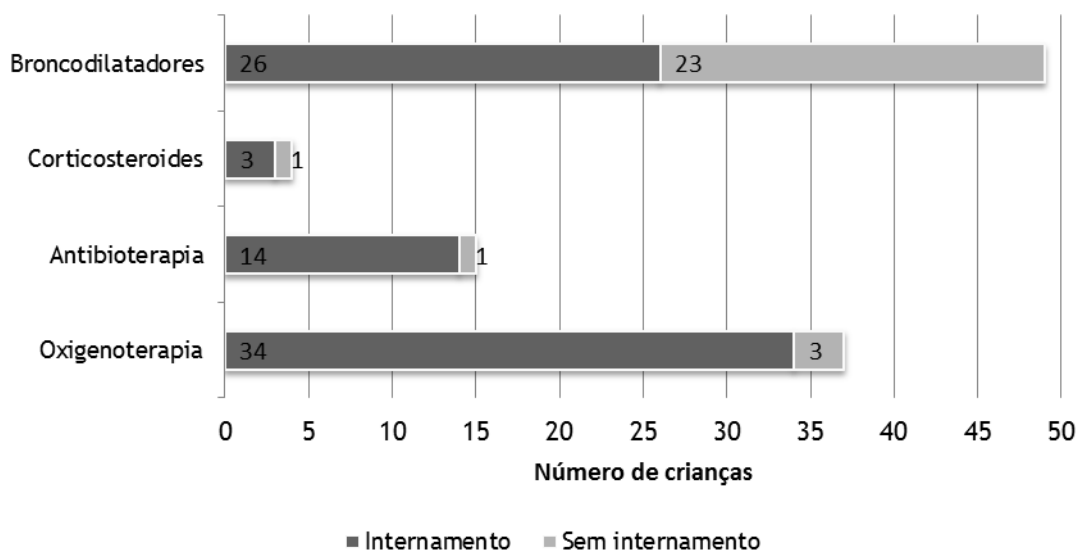


Figura 9 - Opções terapêuticas nas crianças internadas e não internadas.

No que diz respeito à utilização de terapêuticas cuja evidência atual não é suficiente para recomendar a sua administração a crianças com bronquiolite, verifica-se que, principalmente no que diz respeito aos broncodilatadores, ainda é prática corrente a sua prescrição. Existem outros autores que relatam o seu uso, nomeadamente Christakis verificou no seu estudo que 57% das crianças internadas com bronquiolite foram tratadas com agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos. No estudo de Willson, o uso destes fármacos variou entre 82 a 100%, entre diferentes instituições (66, 67). Quanto à utilização de antibióticos, sendo a bronquiolite aguda uma doença de etiologia viral, estes só terão interesse na infecção secundária bacteriana, o que acontece apenas em cerca de 2% dos casos (62). A confirmação da existência de uma infecção bacteriana secundária não foi verificada aquando da consulta dos dados clínicos.

### 1.3.3. Pesquisa de vírus

Em termos de pesquisa viral verificou-se que 45,54% (n=46) das crianças apresentou um resultado positivo para pelo menos um dos vírus em estudo e apenas numa criança se verificou uma coinfeção por dois vírus, o adenovírus e o VSR.

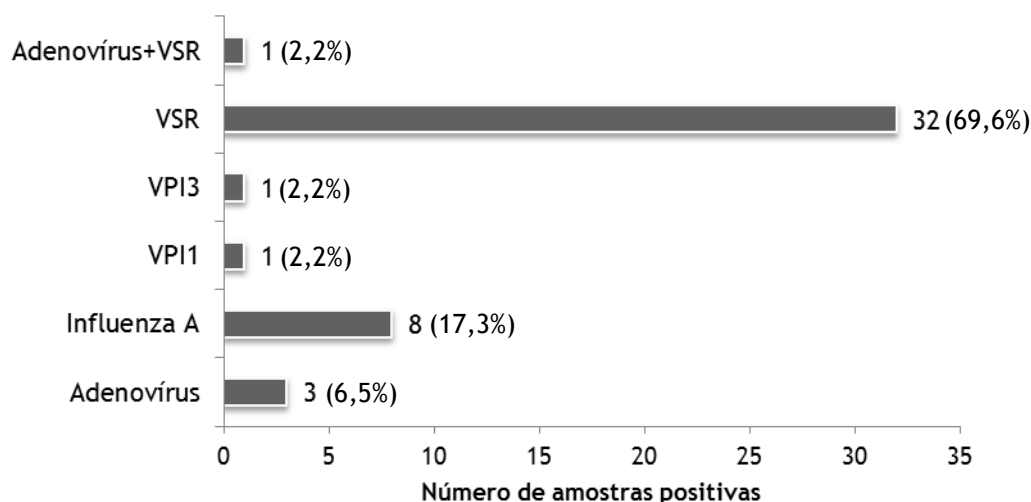


Figura 10 - Número de crianças infectadas por cada um dos vírus.

Pela análise da figura 10, que mostra o número de crianças infectadas por cada um dos diferentes vírus em estudo, percebe-se que o VSR é o agente viral mais frequente, infectando cerca de 3/4 (71,8%) das crianças cuja pesquisa viral foi positiva para pelo menos um dos vírus e cerca de 1/3 (32,7%) do total de crianças cujas amostras foram analisadas, com uma taxa de incidência de 5,4 novos casos por 100 crianças/mês, seguido do vírus influenza A que foi detetado em 8 crianças. Os adenovírus foram detetados em 4 crianças e o vírus parainfluenza 1 apenas foi detetado numa criança, tal como o vírus parainfluenza 3. Os vírus influenza B e parainfluenza 2 não foram detetados em nenhuma das amostras analisadas. Estes dados são consistentes com outros autores que apontam o VSR como um dos agentes patogénicos mais frequentes do trato respiratório inferior em lactentes e crianças mais novas em todo o mundo (30, 68-70). Medici et al. obtiveram também uma percentagem próxima dos 30% (31,9%) de crianças infectadas por VSR face ao total de crianças num estudo realizado em Itália desde Outubro de 2000 a Abril de 2001 (34). Em relação aos outros vírus pesquisados, no grupo dos parainfluenza, os VPI1 e VPI3 foram os únicos detetados. De facto, segundo dados da literatura o VPI3 é o mais prevalente e, normalmente o VPI 2 não é detetado (5, 71). Quanto ao grupo dos vírus influenza, o boletim epidemiológico do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) corrobora os nossos resultados, pois os dados da época de vigilância de 2011/2012 mostraram um claro domínio do vírus influenza A, representando 97,7% dos casos de gripe (72). Estudos anteriores atribuem a responsabilidade das bronquiolites em cerca de 7,5 a 10% dos casos ao adenovírus (14, 73). No nosso estudo, este dado também se verificou uma vez que o adenovírus foi responsável por 8,7% das infeções em crianças com pesquisa viral positiva para pelo menos um vírus.

No que diz respeito à distribuição dos casos positivos pelos diferentes meses do estudo, a figura 11 mostra que o mês de janeiro foi aquele em que se registou um maior número de casos positivos para o VSR, sendo os meses de fevereiro e março aqueles em que se

registaram os casos de infecção por VIA. As infecções por adenovírus foram registadas no início do período de estudo. A única amostra positiva para o VPI1 foi detetada em novembro e a amostra positiva para o VPI3 em dezembro.

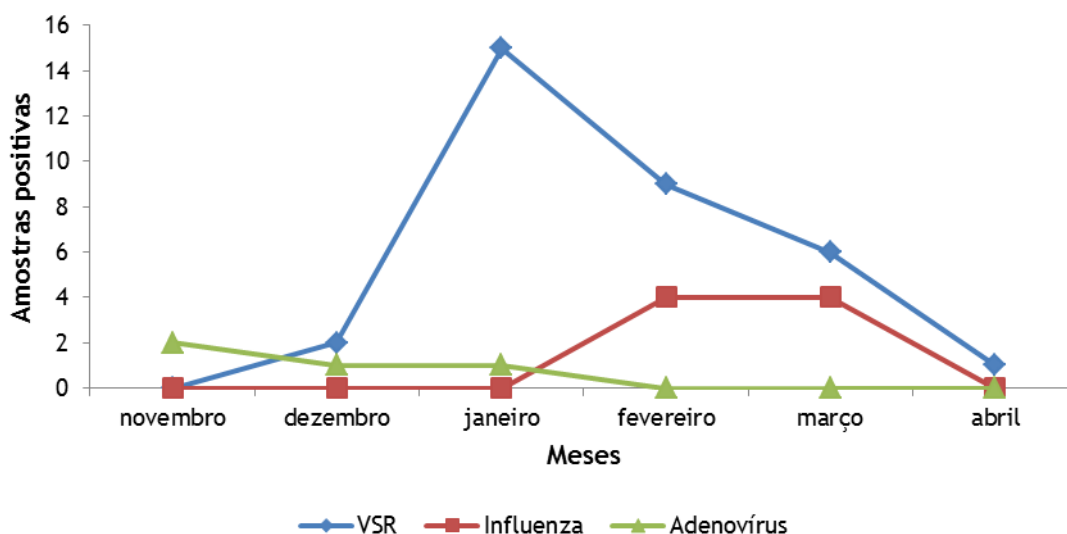


Figura 11 - Distribuição dos casos positivos pelos diferentes meses de estudo.

De facto, a sazonalidade das infeções é uma importante característica dos agentes virais, nomeadamente do VSR. Em climas temperados, a atividade do VSR aumenta nos meses de inverno, ao passo que pode ocorrer durante todo ano em climas equatoriais e nos climas tropicais aumenta na estação chuvosa (21). No nosso estudo, a maioria das infeções por VSR ocorreu nos meses de janeiro e fevereiro, que correspondem aos meses de inverno e são os meses mais frios em Portugal (74). Quanto à atividade dos vírus influenza verifica-se que os nossos resultados estão de acordo com o relatado no boletim epidemiológico do INSA, relativo à época de 2011/2012, que considera a atividade viral moderada/alta, com valores máximos de incidência verificados na semana 10/2012 (março, 2012). O mesmo boletim destaca na atual época, para além do reaparecimento do vírus influenza A após a pandemia de 2009, a ocorrência do período epidémico mais tardio quando comparado com épocas anteriores, de forma idêntica ao descrito pelos restantes países europeus (72).

Das 33 amostras VSR positivas 51,5% pertenciam a crianças do género masculino e 42,4% pertenciam a crianças com menos de 6 meses de idade, como se pode observar na tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição das amostras VSR positivas de acordo com o género e a idade.

Variável		Frequência (n)	Percentagem (%)	Valor de P (teste $\chi^2$ )
Género	Feminino	16	48,5	0,832
	Masculino	17	51,5	
Idade	<6 meses	14	42,4	0,213
	7-11 meses	12	36,4	
	12-24 meses	7	21,2	

A tendência observada dos casos de VSR predominarem entre crianças do género masculino e com idade inferior a 6 meses não foi estatisticamente significativa. Isto deve-se, provavelmente, ao tamanho da amostra estudada e poderia ser diferente se a amostra fosse maior. Ainda assim, no que diz respeito à idade, estes resultados estão de acordo com outros estudos que apontam a idade inferior a 6 meses como um fator de risco para a infeção por VSR (21). Este facto pode ser atribuído ao menor desenvolvimento da imunidade celular e pela diminuição dos anticorpos maternos que se começa a verificar nesta idade (21, 30), associado a uma menor magnitude da resposta imunitária humoral ao VSR em crianças com idade inferior a 3 meses (21). No que diz respeito ao género, é sabido que as crianças do género masculino são mais suscetíveis que as do género feminino (75), mas as razões continuam ainda desconhecidas.

Das 101 amostras disponíveis apenas foi possível analisar por PCR, para pesquisa e tipagem do VSR, 71. Por análise da figura 12, verifica-se que cerca de 60% (n=42) das amostras submetidas a tipagem apresentaram resultado negativo e o tipo B foi o subtipo predominante, em cerca de 25% (n=17) dos casos. Em duas das amostras verificou-se concomitância dos tipos A e B.

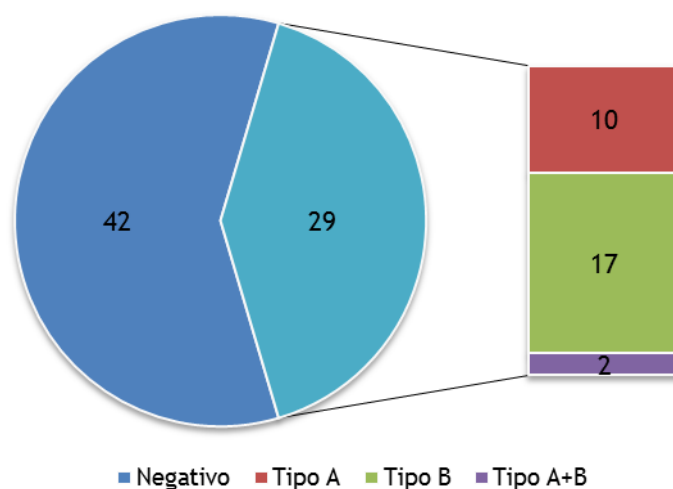


Figura 12 - Resultado da tipagem do VSR por PCR.

Estes resultados podem dever-se ao número limitado de amostras submetidas à tipagem e os resultados poderiam ter sido diferentes se a amostra fosse maior. Não obstante a maioria dos estudos relatar um predomínio do subtipo A, há autores que também identificaram o subtipo B como predominante em épocas virais esporádicas. Thomas et al. que estudaram a prevalência do VSR desde 1987 a 1992 verificaram um predomínio do subtipo B na época de 1988-89, em Vancouver (76). No estudo realizado por Freymuth et al concluiu-se mesmo que os dois subgrupos ocorrem a cada época epidémica e que o subtipo predominante pode mudar a cada ano (25).

Quando comparado com a época passada de 2010/2011, verifica-se que este ano (2011/2012), o número de crianças com infeções do trato respiratório inferior foi substancialmente menor. Durante o mesmo período, isto é, entre novembro e abril chegaram ao laboratório de virologia 274 amostras de crianças com idade inferior a dois anos para pesquisa viral, quase três vezes mais que as que chegaram durante este ano (101 amostras). Das 274 amostras, 172 (62,8%) apresentaram um resultado positivo para pelo menos um dos vírus em estudo e destas, 131 (72,2% das amostras positivas e 47,8% do total de amostras analisadas) apresentaram-se positivas para o VSR, com uma taxa de incidência de 8,0 novos casos por 100 crianças/mês. Para além disso, como se pode visualizar na figura 13, verifica-se que há um pico mais marcado de casos positivos nos meses de inverno (janeiro e fevereiro), com um máximo de 49 amostras VSR positivas em fevereiro e um mínimo de apenas uma amostra positiva nos meses da extremidade da época (novembro e abril).

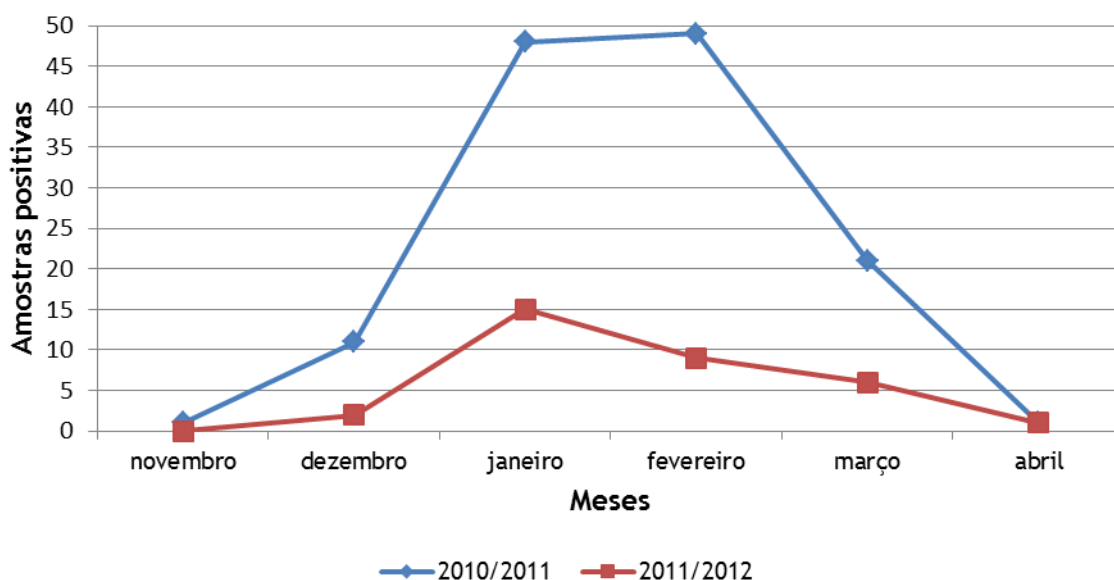


Figura 13 - Comparação do número de casos VSR positivos com dados do ano passado.

Este facto pode dever-se a várias condições. Por um lado o VSR é um vírus de comportamento sazonal que muitas vezes alterna épocas extremamente virais com épocas menos complicadas. Medici et al. estudaram quatro épocas epidémicas desde 2000 a 2004 e observaram maiores taxas de prevalência e infeções mais graves na primeira (2000-2001) e terceira (2002-2003) épocas que na segunda (2001-2002) e última (2003-2004) (77). Por outro lado alterna também em termos de tipo predominante. A cada ano há um predomínio de um tipo genómico, podendo alguns tipos estar presentes em epidemias consecutivas (77). Zhang et al. verificaram no seu estudo que o subgrupo A predominou durante duas épocas seguidas (2006 a 2008), enquanto que o subgrupo B prevaleceu na época subsequente de 2008-2009 (78). Ora, pelos resultados da PCR obtidos, verificamos que este ano foi uma época predominantemente marcada pelo VSR do tipo B, que é caracterizado por ser menos virulento e provocar quadros menos graves o que pode justificar a presença de menos infeções (28).

Para além disso, esta variação pode ter ocorrido devido às condições climáticas observadas durante o período de estudo, que foi caracterizado por um inverno menos rigoroso, com temperaturas mais amenas e dias menos chuvosos, que mais uma vez pode legitimar os resultados obtidos. Segundo o boletim climatológico sazonal do instituto de meteorologia, o inverno de 2011/2012 foi classificado como extremamente seco, sendo mesmo o inverno mais seco desde 1931 (79). Por último, a conjectura económica que o nosso país atravessa e devido aos cortes orçamentais, nomeadamente ao nível dos serviços de saúde, pode ter contribuído para que os clínicos tivessem optado por diminuir o número de exames complementares de diagnóstico e de pesquisa viral, uma vez que, normalmente, as infeções virais são autolimitadas e os tratamentos efetuados são apenas de suporte e para alívio sintomático.

### 1.3.4. Presença/ausência de VSR e VSR tipo A/VSR tipo B vs gravidade do quadro clínico

Para avaliar a gravidade das infeções virais provocadas pelo VSR, inclusive a existência de diferenças entre os diferentes subtipos, foram comparados diversos parâmetros, nomeadamente a percentagem de saturação de O<sub>2</sub> à entrada no serviço de urgência, necessidade de internamento, prescrição de oxigenoterapia e broncodilatadores (tabelas 8 e 9).

Tabela 8 - Severidade das infeções VSR positivas.

<i>Indicador</i>	<i>VSR</i>	<i>VSR</i>	<i>Valor de P</i>	<i>Teste</i>
	<i>Negativo</i> <i>(n=67)</i>	<i>Positivo</i> <i>(n=33)</i>		
%SaO <sub>2</sub> (média±desvio)	95,5±3,2 <sup>1</sup>	94,3±3,1	0,083	ANOVA
SaO <sub>2</sub> ≤ 92% (% crianças)	18,8 <sup>1</sup>	27,3	0,334	χ <sup>2</sup>
O <sub>2</sub> suplementar (% de crianças)	20,9	66,7	<0,001	χ <sup>2</sup>
Internamento (% de crianças)	40,3	66,7	0,013	χ <sup>2</sup>
Dias de internamento (média±desvio)	1,9±3,6	3,3±3,4	0,073	ANOVA
Broncodilatadores (% de crianças)	38,8	63,6	0,019	χ <sup>2</sup>

1) Nestes casos o n é apenas 64, uma vez que não há informação relativa aos valores de SaO<sub>2</sub> de três crianças.

Deste modo, verificou-se que à entrada no serviço de urgência, as crianças infetadas pelo VSR apresentaram valores médios de saturação de O<sub>2</sub> inferiores às crianças cujo resultado da pesquisa de VSR foi negativa. Para além disso, as primeiras apresentaram mais frequentemente valores de saturação de O<sub>2</sub> inferiores a 92%. Embora nenhuma destas diferenças seja considerada estatisticamente significativa, são similares às reportadas na literatura (30). Riccetto et al. obtiveram predominância da oximetria de pulso inferior a 90% no grupo das crianças infetadas por VSR (80).

Em termos de necessidade de oxigênio suplementar verificou-se que houve uma maior percentagem de crianças infetadas por VSR a necessitar desta medida, em comparação com as que não estavam infetadas, sendo esta diferença estatisticamente significativa e consistente com outros estudos (21). Isto pode ter-se verificado porque a grande consequência da infecção pelo VSR é a obstrução das pequenas vias aéreas com alteração da relação ventilação/perfusão e consequente hipoxemia. Nas formas ligeiras, a dificuldade respiratória é pouco marcada e não necessita de tratamento, no entanto, na bronquiolite moderada a grave, há sempre algum grau de hipoxemia, e daí a necessidade de a corrigir com O<sub>2</sub> humidificado, por forma a manter a SaO<sub>2</sub> igual ou superior a 92% (62).

Verificou-se também que há uma diferença estatisticamente significativa entre a percentagem de crianças infetadas por VSR a necessitar de internamento paralelamente àquelas nas quais o vírus não estava presente. Este dado está de acordo com Fattouh et al. que observou uma taxa de hospitalização das crianças com infecção por VSR três vezes maior que para outras etiologias (21). No entanto, embora se tenha verificado que a duração média do internamento tenha sido também maior, esta diferença não é estatisticamente significativa. Estes dados são um pouco subjetivos pois a decisão de internamento e a sua duração são baseados em aspetos clínicos que não podem ser controlados.

As crianças com infecção por VSR necessitaram mais de broncodilatadores que as crianças não infetadas, sendo esta diferença estatisticamente significativa. No entanto, como referido anteriormente, a prescrição desta terapêutica é controversa.

Quando se compararam os mesmos parâmetros com os diferentes subtipos de VSR, verificou-se que as crianças com infecção concomitante por VSR do tipo A e do tipo B apresentaram valores médios de saturação de O<sub>2</sub> à entrada no serviço de urgência inferiores aos das crianças infetadas apenas por um tipo, seguidas das crianças com infecção por VSR do tipo A. Estes dois grupos de crianças foram também os que apresentaram mais frequentemente valores de saturação de O<sub>2</sub> inferiores a 92%, sendo estas diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 9 - Severidade das infeções VSR positivas, segundo o subtipo de vírus presente.

	<i>Tipo A</i> (n=10)	<i>Tipo B</i> (n=17)	<i>Tipo A +</i> <i>Tipo B</i> (n=2)	<i>Valor de</i> <i>P</i>	<i>Teste</i>
%SaO <sub>2</sub> (média±erro)	92,8±2,5	95,5±2,3	88,5±5,0	0,001	ANOVA
SaO <sub>2</sub> ≤ 92% (% crianças)	50,0	5,9	100,0	0,003	X <sup>2</sup>
O <sub>2</sub> suplementar (% de crianças)	70,0	64,7	50,0	0,858	X <sup>2</sup>
Internamento (% de crianças)	60,0	64,7	50,0	0,908	X <sup>2</sup>
Dias de internamento (média±erro)	2,8±2,9	3,1±3,2	4±5,7	0,890	ANOVA
Broncodilatadores (% de crianças)	60,0	64,7	100,0	0,551	X <sup>2</sup>

Para além disso, verificou-se que as crianças com infeção por VSR do tipo A foram as que mais necessitaram de oxigénio suplementar, no entanto esta diferença não é estatisticamente significativa.

Em termos de necessidade de internamento e prescrição de broncodilatadores não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes tipos de VSR.

De facto, está descrito que existem diferenças entre a virulência dos dois grupos de VSR. Walsh et al. verificaram que em crianças sem outras condições médicas subjacentes, aquelas que estavam infetadas com VSR do tipo A tiveram índices mais elevados de gravidade da doença que os infetados com o VSR do tipo B (81). Estas diferenças estão de acordo com outros estudos (28, 82), embora outros autores não relatem diferenças significativas (75). O facto do subtipo A do VSR levar a quadros clínicos mais graves pode dever-se a diferenças na replicação viral dos dois subgrupos uma vez que se pensa que os vírus do grupo A se replicam em níveis mais elevados e o resultado patogénico pode ser devido, pelo menos em parte, ao nível de replicação viral (83). Outra explicação pode ser as diferenças funcionais nas proteínas do genoma viral (84). Para além disso, certos vírus dentro de um grupo individual podem ser mais virulentos do que outros, complicando ainda mais as comparações em relação à gravidade clínica (83). Apesar destas diferenças, não há relatos da aplicação desta informação para tomada de decisão em ambiente clínico.

### 1.3.5. Comparação das técnicas de deteção do VSR

Como se pode observar na tabela 10, das 101 amostras clínicas analisadas, 36 (35,6%) foram positivas em pelo menos uma das três técnicas em estudo, sendo 21 (20,8%) positivas pelos três métodos. Em 26 (25,7%) amostras obteve-se um resultado positivo simultâneo na IFI e no TR e 28 (27,7%) foram positivas por IFI e PCR. Nenhuma amostra foi positiva apenas por IFI, no entanto, houve um caso (0,9%) em que apenas no TR e outro em que apenas na PCR se verificou um resultado positivo.

**Tabela 10** - Número de amostras positivas para o VSR por diferentes técnicas e as suas respetivas percentagens.

<i>Técnica(s) utilizada(s)</i>	<i>Número de amostras positivas</i>	<i>Percentagem (%)</i>
IFI ou TR ou PCR	36	35,6
IFI, TR e PCR	21	20,8
IFI e TR	26	25,7
IFI e PCR	28	27,7
TR e PCR	21	20,8
Apenas IFI	0	0,0
Apenas TR	1	0,9
Apenas PCR	1	0,9

Uma vez que não existe até à presente data a definição de uma técnica que possa ser considerada *gold-standard* para a pesquisa deste vírus, este foi considerado presente se detetado positivamente em pelo menos duas das três técnicas em estudo.

As tabelas 11, 12 e 13 mostram o número de amostras positivas detetadas por cada um dos métodos de diagnóstico e a sua comparação com a presença do vírus ou não. Como referido anteriormente, apenas 71 amostras foram analisadas por PCR. Para além disso, numa das amostras não analisadas por PCR o resultado obtido pela IFI foi inconclusivo, tendo sido excluída esta amostra dos dados seguintes.

Tabela 11 - Comparação das amostras positivas na IFI com a presença ou não do VSR.

<i>Imunofluorescência</i>	<i>VSR</i>		<i>Total</i>
	Presente	Ausente	
Positivo	33	0	0
Negativo	0	67	67
Total	33	0	100

Tabela 12 - Comparação das amostras positivas no TR com a presença ou não do VSR.

<i>Teste rápido</i>	<i>VSR</i>		<i>Total</i>
	Presente	Ausente	
Positivo	26	1	27
Negativo	7	66	73
Total	33	67	100

Tabela 13 - Comparação das amostras positivas na PCR com a presença ou não do VSR.

<i>PCR</i>	<i>VSR</i>		<i>Total</i>
	Presente	Ausente	
Positivo	28	1	29
Negativo	1	41	42
Total	29	42	71

A IFI obteve uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 100%. A sensibilidade do TR e PCR foi de 78,8% e 96,6%, respetivamente.

Tabela 14 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo das diferentes técnicas estudadas.

	<i>IFI</i>	<i>TR</i>	<i>PCR</i>
Sensibilidade	100%	78,8%	96,6%
Especificidade	100%	98,5%	97,6%
Valor preditivo positivo	100%	96,3%	96,6%
Valor preditivo negativo	100%	90,4%	97,6%

De acordo com a tabela 14 verifica-se que a IFI é a técnica mais promissora nos procedimentos de rotina uma vez que é a mais sensível e específica. De facto, é sabido que esta técnica é bastante sensível, não é muito dispendiosa e o seu procedimento é relativamente rápido. Para além disso, apresenta a vantagem da deteção simultânea de vários tipos de vírus. A sua maior limitação é o facto da subjetividade inerente ao operador que efetua a leitura ao microscópio poder dificultar a apresentação de um resultado.

Estes dados indicam também que o teste rápido tem menor sensibilidade que as outras técnicas levando a mais falsos negativos, isto é, há crianças que estavam infetadas com o VSR e o teste não deu um resultado positivo. Para além disso houve um caso em que o resultado do teste rápido foi positivo, embora a criança não estivesse infetada pelo VSR, mas sim pelo adenovírus. Este facto pode justificar-se por alguma reatividade cruzada no teste rápido. A literatura, bem como a experiência do laboratório de épocas anteriores relata que os resultados discrepantes normalmente ocorrem fora da época viral, no entanto, isso não se verificou neste caso, facto que pode ser justificado pelo tamanho reduzido da amostra. Embora a sensibilidade e especificidade deste teste tenha sido ligeiramente menor em comparação com a PCR e a IFI, estas podem considerar-se adequadas para o despiste do VSR quando se querem resultados rápidos, uma vez que tem um tempo de rotação de cerca de 15-30 min do início ao fim do procedimento. Resultados mais rápidos podem facilitar os cuidados ao doente, diminuir os tempos de internamento hospitalar e até alertar para a implementação de medidas de isolamento do doente. De um modo geral, o teste rápido é adequado para amostras individuais e é de baixo custo, produzindo resultados úteis para o diagnóstico do VSR, de forma especial durante a época de maior prevalência, isto é, os meses de inverno. Devem, no entanto, ser incorporados em algoritmos juntamente com outros métodos de diagnóstico, ou seja, recomenda-se a confirmação dos resultados negativos por um segundo método (85).

Em relação aos resultados da técnica da PCR, estes dados podem dever-se ao facto da técnica de PCR ser uma técnica que é efetuada após as amostras sofrerem um enorme processo de manipulação e ser uma técnica que é bastante afetada por interferentes. Ainda mais pelo facto de se ter utilizado uma técnica *nested* em dois passos que aumenta ainda mais a manipulação das amostras. Ainda assim, os resultados de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo são bastante aceitáveis se considerarmos todas estas limitações da técnica. Belak e Thoren em 2001 e Hakhverdyan et al em 2004 também verificaram nos seus estudos que a PCR era uma técnica sensível mas alertaram para o risco de poder levar a muitos falsos positivos (86, 87).

Por último, o grau de concordância entre as técnicas foi avaliado pelo método estatístico de *Kappa*. Uma vez que a IFI foi a que obteve resultados mais válidos em termos de sensibilidade, especificidade e valores preditivos comparou-se as restantes com esta. Desta forma, como se pode observar na tabela 15, verificou-se uma concordância quase perfeita dos

resultados, quer quando se comparou o TR com a IFI, quer quando se comparou a PCR com a IFI, com valores de *Kappa* de 0,81 e 0,94 respetivamente.

**Tabela 15** - Nível de concordância dos resultados do TR e da PCR quando comparados com os resultados da IFI, segundo o método estatístico de *Kappa*.

<i>Método de diagnóstico</i>	<i>Valor de Kappa</i>	<i>Nível de concordância</i>
Teste rápido	0,81	Quase perfeita
PCR	0,94	Quase perfeita

## 1.4. Conclusões

De acordo com os resultados obtidos neste estudo conclui-se que uma parcela significativa das infecções do trato respiratório inferior em crianças com idade inferior a 2 anos está associada aos vírus. O VSR foi identificado como o principal agente etiológico das mesmas e o pico das infecções provocadas por este vírus situa-se nos meses de inverno.

Foi difícil demonstrar que as infecções por VSR estão associadas a quadros clínicos mais graves uma vez que não se obteve significância estatística em todos os parâmetros que foram sujeitos a comparação. Desta forma, e uma vez que as diferenças encontradas são pequenas, os resultados em termos de grau de severidade devem ser interpretados com precaução. Do mesmo modo devem ser interpretados os resultados quando se tem em conta a tipagem do VSR. Na época presente o maior número de infecções por VSR foi do tipo B, mas o tipo A foi identificado como sendo o subtipo viral que levou a episódios infecciosos mais graves.

Devido às limitações do nosso estudo em termos de tamanho da amostra, não foi possível associar a presença de coinfeções com uma maior gravidade do quadro clínico, comparativamente às infecções simples.

Em termos de técnicas de diagnóstico conclui-se que a imunofluorescência é a técnica mais adequada para a pesquisa de vírus respiratórios uma vez que é rápida, sensível e permite a deteção simultânea de vários vírus. Por outro lado, confirmou-se a importância do teste rápido que continua a ser uma ferramenta útil para o diagnóstico rápido, nomeadamente nas épocas de maior atividade viral. Por último concluiu-se que a técnica de PCR, embora possua uma sensibilidade elevada, não é a mais útil nos procedimentos de rotina por ser mais demorada, mais dispendiosa e mais sujeita a interferentes, diminuindo a sua especificidade. É sim uma técnica útil para estudos epidemiológicos pois permite a tipagem do VSR.

## 1.5. Perspetivas futuras

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente no que diz respeito ao número de crianças incluídas bem como nos aspetos referentes à informação clínica.

Em primeiro lugar o número de amostras analisadas é relativamente pequeno podendo estas não ser representativas de todas as crianças com infecção das vias respiratórias inferiores no período em estudo e isso influenciar a obtenção de resultados com significância estatística. Para além disso, nem todas as amostras foram submetidas a tipagem do VSR por PCR, que mais uma vez é um fator a ter em conta.

Por outro lado, a informação clínica foi recolhida dos registos médicos efetuados por diferentes profissionais não havendo, necessariamente, uniformidade nos critérios e opções de diagnóstico e terapêutica. Muitos destes registos encontravam-se incompletos e os dados recolhidos são fruto da subjetividade na forma como cada clínico trabalha.

Para além disso, a análise da gravidade do quadro clínico foi efetuada recorrendo-se a marcadores indiretos que mais uma vez estão dependentes de tomadas de decisão subjetivas de diferentes profissionais.

Deste modo, num trabalho futuro é conveniente que este seja realizado prospectivamente, com critérios de diagnóstico e tratamento uniformes e que utilizem um índice de gravidade clínica devidamente estudado e validado.



## 2. Farmácia comunitária: Farmácia da Estação de Nine

### 2.1. Introdução

O enquadramento da farmácia comunitária alterou-se substancialmente nos últimos anos. Hoje em dia temos uma legislação sobre propriedade sem reserva profissional e permitindo propriedade múltipla, medicamentos não sujeitos a receita médica a serem vendidos fora das farmácias, farmácias destinadas ao público a abrir em hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e os medicamentos genéricos a ocupar uma quota crescente do mercado, com a prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI) a ser obrigatória a partir do dia 1 de junho do corrente ano. Por outro lado, os medicamentos continuam a ter um papel terapêutico crescente: intervenções farmacoterapêuticas que até aqui ocorriam exclusivamente nos circuitos hospitalares são parte da oferta das farmácias e o papel destas como unidade de saúde nas áreas da prevenção e no acompanhamento das doenças crónicas está ainda no início (88).

Com isto, o papel do farmacêutico também se tem alterado substancialmente e urge a necessidade de demonstrar que é um profissional de excelência, que faz a diferença e prima pela qualidade nos seus serviços. O farmacêutico deve, agora, focar-se nos doentes, adquirir as competências necessárias para promover os cuidados farmacêuticos, recolher e partilhar informação sobre os doentes (documentar os serviços e os cuidados fornecidos) e reconhecer que devem ser desenvolvidas novas credenciais imprescindíveis para responder aos desafios que se colocam hoje à farmácia e com isso providenciar cuidados de alto nível.

O estágio curricular permite tomar contacto com esta realidade e dotar o futuro farmacêutico de mais “armas” técnicas e científicas (a acrescentar ao percurso universitário) com o objetivo máximo da promoção e defesa da saúde pública nas diversas áreas em que intervém.

## 2.2. Organização da farmácia

A farmácia comunitária é, por definição, *“uma das portas de entrada no sistema de saúde. É um espaço que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade sempre com a maior qualidade”* (89).

Para servir uma população de cerca de 3 000 habitantes espalhados por uma área de quase 4 Km<sup>2</sup> (90) existe a Farmácia da Estação que tem definida a missão de *“promover a saúde e o bem-estar geral através da oferta de produtos, serviços e informações, que promovam a prevenção de doenças e a conservação da saúde, desenvolvidos por profissionais qualificados num ambiente dotado de tecnologia, harmonia e cooperação”*. Esta localiza-se no n.º11 do Largo da Estação, na freguesia de Nine, concelho de Vila Nova de Famalicão, distrito de Braga, servindo também a população das freguesias vizinhas.

Os utentes da Farmácia da Estação são essencialmente idosos, polimedicados e, a grande maioria, da classe média-baixa, que procuram na farmácia e, nas pessoas que aí trabalham, não só a aquisição de medicamentos e aconselhamento acerca dos mesmos, mas uma oportunidade para serem ouvidos e terem atenção, o que demonstra o papel social ativo que a farmácia desenvolve. Para além destes e, também, devido à sua localização privilegiada em frente à estação de caminhos-de-ferro, recorrem à farmácia pessoas da classe trabalhadora e alguns turistas. Por se encontrar próxima da Extensão de Saúde de Nine (Unidade de Saúde Familiar de Famalicão), da Unidade de Saúde Familiar de Viatodos (concelho de Barcelos) e de várias clínicas médico-cirúrgicas é um local atrativo para quem procura produtos e/ou aconselhamento farmacêutico.

De acordo com o decreto-lei nº 7/2011, de 10 de janeiro, que dispõe que a abertura de farmácias se pode fazer vinte e quatro horas por dia, sete dias por semana, desde que seja definido um horário padrão (91), a Farmácia da Estação está aberta de segunda a sexta, das 9h às 13h e das 14h às 21h, aos sábados das 9h às 13h e das 15h às 19h e aos domingos e feriados das 10h às 12h.

Para que as atividades da farmácia possam ser desenvolvidas com a maior qualidade esta necessita de uma estrutura adequada, isto é, recursos materiais (instalações e equipamentos, fontes de informação), recursos humanos e recursos financeiros apropriados.

### 2.2.1. Recursos humanos: funções e responsabilidades

Os recursos humanos são cruciais na organização de qualquer empresa, ainda mais numa farmácia de oficina uma vez que toda a relação comercial aí desenvolvida está sustentada num modelo de atendimento personalizado em que o utente se fideliza àqueles que vê como “seu farmacêutico”. Esta fidelização permite criar um ambiente de confiança, tornando-se

mais fácil ajudar as pessoas a alterarem alguns aspetos no seu estilo de vida, a seguirem uma terapêutica correta ou, simplesmente, a estarem mais atentas ao seu estado de saúde.

O quadro de trabalhadores da Farmácia da Estação é composto por seis pessoas (dois farmacêuticos e quatro técnicos de farmácia). O diretor técnico é o Dr. Hélder Mesquita, que tem a função de planear, dirigir e coordenar a execução de todas as tarefas na farmácia (é o responsável máximo!), sendo que os seus deveres estão perfeitamente definidos no artigo 21.º do decreto-lei n.º307/2007, de 31 de agosto que estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina (92). Sendo assim, compete-lhe:

- Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- Manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica.

Tem como farmacêutica adjunta a Dra. Fátima Ferreira que, para além dos atos inerentes à atividade farmacêutica, o substitui nas tomadas de decisão aquando da sua ausência.

O pessoal técnico (Carminda Campos, Alexandra Pereira, Paulo Fernandes e Jorge Carvalho) tem a função de auxiliar, sob supervisão farmacêutica, todas as tarefas essenciais ao bom funcionamento da farmácia. A tabela 16 resume as responsabilidades atribuídas a cada elemento da equipa, que estão perfeitamente definidas na Farmácia da Estação.

Tabela 16 - Responsabilidades da equipa da Farmácia da Estação.

	<i>Titular</i>	<i>Responsabilidades</i>
<b>Diretor Técnico</b>	Dr. Hélder Mesquita	Gestão dos aprovisionamentos Gestão dos recursos humanos Gestão dos programas, protocolos e projetos da farmácia Contacto com os médicos e os centros de informação sobre medicamentos Controlo dos psicotrópicos e estupefacientes Encomendas diretas aos laboratórios Efetuar os pagamentos Coordenação dos horários
<b>Farmacêutico Substituto</b>	Dra. Fátima Ferreira	Atendimento dos utentes Preparação e manipulação de manipulados Determinação de parâmetros bioquímicos Programa de substituição com metadona Administração de injetáveis Contacto com os médicos e os centros de informação sobre medicamentos Arquivo das receitas dos psicotrópicos e estupefacientes Verificação diária de receituário
<b>Técnicos de Farmácia</b>	Dr. Paulo Fernandes Dr. Jorge Carvalho	Atendimento dos utentes Preparação e manipulação de manipulados Determinação de parâmetros bioquímicos Verificação diária de receituário Receção e envio de encomendas Controlo das devoluções aos fornecedores
	Dra. Alexandra Pereira	Atendimento dos utentes Preparação e manipulação de manipulados Determinação de parâmetros bioquímicos Verificação diária de receituário Controlo dos prazos de validade Elaboração das montras e expositores
	Dra. Carminda Campos	Atendimento dos utentes Preparação e manipulação de manipulados Determinação de parâmetros bioquímicos Verificação diária de receituário Controlo das receitas pendentes Preparação mensal do receituário para faturação

Todos os funcionários e colaboradores estão devidamente identificados, mediante o uso de um cartão com o nome e o título profissional.

A farmácia recorre ainda, através do *outsourcing*, a uma empresa responsável pela manutenção da limpeza dos espaços.

## 2.2.2. Instalações e equipamentos: descrição e finalidade

A farmácia encontra-se “*perfeitamente instalada ao nível da rua, por onde se faz o acesso principal dos doentes*” (89), sendo que é permitido o fácil acesso de indivíduos com mobilidade reduzida. Todas as instalações estão conforme as Boas Práticas de Farmácia (BPF) e a deliberação n.º 2473/2007, de 28 de novembro, que aprova os regulamentos sobre as áreas mínimas das farmácias de oficina (89, 93).

### 2.2.2.1. Espaço exterior

Na fachada, como se pode observar na figura 14, encontra-se devidamente identificada por um letreiro em que pode ler-se “Farmácia da Estação” e pela “cruz verde”, que se mantém iluminada quando está aberta, sendo que nas redondezas existem setas indicadoras da direção a tomar para chegar à farmácia. O nome do diretor técnico e proprietário, a informação do horário de funcionamento e farmácias do município em regime de serviço permanente/disponibilidade estão colocados de forma visível também no exterior.



Figura 14 - A fachada da Farmácia da Estação.

### 2.2.2.2. Espaço interior

O espaço interior é constituído por dois pisos, sendo que ao nível da rua se encontram a sala de atendimento ao público, a sala de atendimento personalizado (*check-up saúde*), a sala de reuniões, o gabinete do diretor técnico, o laboratório, os sanitários, o local de receção de encomendas (*back-office*) e o local de armazenamento primário. No piso inferior localiza-se o armazém (local de armazenamento secundário).

Quem entra na farmácia é acolhido na **sala de atendimento**, um espaço amplo, adequadamente iluminado e ventilado, com uma temperatura amena e música ambiente. Para permitir a privacidade dos doentes existem quatro balcões de atendimento separados fisicamente, com os respetivos computadores, leitores óticos, sistema de impressão de códigos de barras no verso das receitas e terminais de multibanco. Nesta sala existe também uma inscrição com o nome do diretor técnico e está visível informação relativa à existência de um livro de reclamações. É também aqui que se encontram expostos alguns produtos lineares, organizados pelas seguintes categorias: bebé e mamã, cuidados do corpo, capilares, medicação familiar, higiene oral e dermocosmética. Quem pretender e, de forma especial, os mais idosos e/ou com mobilidade reduzida pode aguardar a sua vez sentado, uma vez que a farmácia o permite, tal como se pode visualizar na figura 15.



Figura 15 - A sala de atendimento ao público.

Na sala de atendimento é visível uma porta que dá acesso a uma pequena sala onde se efetuam os **check-up saúde**, isto é, medição da pressão arterial e parâmetros bioquímicos, designadamente colesterol total, triglicéridos e glicémia. Nesta sala estão devidamente sinalizados os serviços farmacêuticos prestados, bem como o seu respetivo preço, como se pode observa na figura 16.

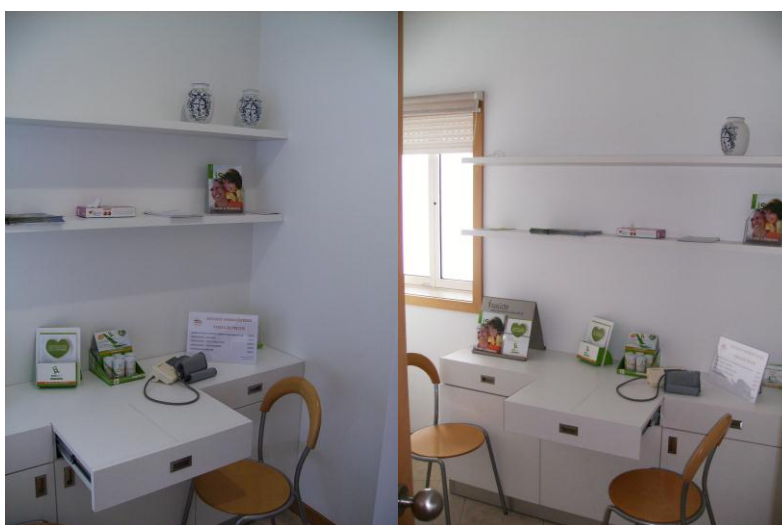


Figura 16 - A sala de atendimento personalizado.

Por detrás da sala de atendimento encontra-se o local de **recepção de encomendas** (*back-office*) que possui também um terminal informático, constituído por um computador com *modem* através do qual se efetuam as encomendas diárias, aparelho de leitura ótica, impressora/scanner e impressora de códigos de barras e a **zona de armazenamento primário** de medicamentos constituída por armários de gavetas longas e estantes. Estes locais respeitam as exigências específicas dos medicamentos, particularmente no que diz respeito a iluminação, temperatura (designadamente os que necessitam de ser armazenados no frigorífico), humidade e ventilação. Os medicamentos estão organizados por forma farmacêutica de onde se destacam os comprimidos/cápsulas éticos, comprimidos/cápsulas genéricos, ampolas, pós, pomadas/cremes, xaropes, injetáveis, colírios, soluções cutâneas, entre outras, e dentro de cada uma estão respetivamente organizados por ordem alfabética. A figura 17 mostra o local de recepção de encomendas, bem como a zona de armazenamento primário.

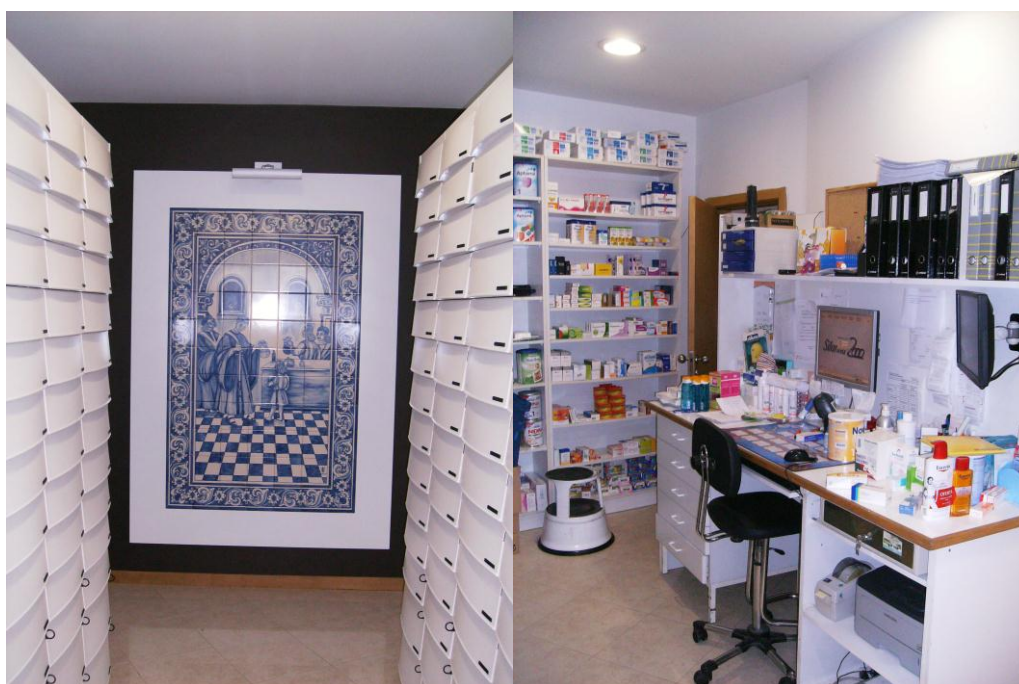


Figura 17 - O *back-office* e a zona de armazenamento primário.

Ao lado esquerdo desta área e por trás da sala do *check-saúde* existe uma outra sala que, para além de possuir mais um terminal informático, alberga toda a documentação técnico-científica da farmácia, como livros e revistas, tal como se pode visualizar na figura 18. Aqui é onde se realizam as reuniões e se conferem as receitas antes de serem enviadas para o Centro de Conferência de Faturas (CCF). Esta sala permite também um diálogo confidencial e personalizado com os utentes e possui uma marquesa para administração de medicamentos injetáveis.



Figura 18 - A sala de reuniões.

Ao fundo localiza-se o **laboratório** que é constituído por uma bancada, um lavatório, uma chaminé com exaustor e armários. Nestes encontram-se as matérias-primas utilizadas na preparação de manipulados, material para a embalagem e rotulagem, material para a manipulação em laboratório e os registos de movimentação das matérias-primas, bem como as fichas de preparação de manipulados. O material de laboratório consiste numa balança de precisão, almofarizes de vidro e porcelana, diferentes espátulas, uma pedra de preparação de pomadas e cremes e o restante material definido por lei necessário à preparação de manipulados. Este local permite, para além da preparação de medicamentos manipulados, a preparação de suspensões extemporâneas.

Do lado direito do laboratório localiza-se o **gabinete do diretor técnico** onde este realiza as suas funções administrativas e onde se localizam vários documentos relativos à organização e gestão da farmácia. A figura 19 mostra o laboratório e o gabinete do diretor técnico.



Figura 19 - O laboratório e o gabinete do diretor técnico.

Ainda no mesmo piso existe uma casa de banho utilizada, essencialmente, pelos funcionários e onde as utentes podem recolher urina quando pretendem realizar um teste de gravidez.

A partir do local de receção de encomendas pode descer-se para um piso inferior onde se armazenam as especialidades farmacêuticas adquiridas em grandes quantidades, devidamente acondicionadas de acordo com as normas, bem como produtos de uso veterinário e outros. Este local é mostrado na figura 20.



Figura 20 - O local de armazenamento secundário, no piso inferior.

Para proteção dos utentes, bem como dos funcionários e dos medicamentos a Farmácia da Estação é dotada de sistemas de segurança, nomeadamente um circuito fechado de videovigilância, detetores de incêndio e sinalizadores de saída.

### 2.2.3. A informática na farmácia

Os recursos informáticos de uma farmácia são uma ajuda preciosa nas atividades diárias, auxiliando tanto em aspetos burocráticos como técnico-científicos e de gestão. Permite uma economia de tempo e diminuição dos erros graças à sistematização de muitos dos processos que ocorrem diariamente.

O *software* utilizado é o SIFARMA 2000, da Glintt. Este recurso permite efetuar as vendas ao público na área “Atendimento”, onde se incluem vendas com ou sem participação, vendas a dinheiro ou a crédito, vendas suspensas e possibilita também o registo da administração de medicamentos e outros serviços prestados. A área “Gestão de encomendas” possibilita efetuar/criar as encomendas, quer diárias e esgotados, quer via manual, que serão posteriormente rececionadas na área “Receção de encomendas”. É possível também gerir todas as devoluções a partir deste *software*.

Para além disso, este programa permite criar, na área “Gestão de produtos”, uma ficha para cada produto, na qual se podem definir *stocks* mínimos e máximos, se podem consultar os

preços de custo, preço de venda ao público (PVP), preço máximo autorizado (PMA), verificação de datas de validade, consultar o histórico de vendas, entre outros. Em acréscimo a todas as funcionalidades descritas anteriormente, este sistema possui ainda informação científica relativa a cada produto, onde podem ser encontradas as precauções, contra indicações, posologia, interações medicamentosas, classificação farmacológica que concernem a determinado medicamento. Aquando do atendimento aparecem as frases de segurança, assegurando assim a boa utilização do medicamento. Ainda nesta fase são indicadas, caso existam, interações leves, intermédias ou graves acompanhadas da devida explicação científica dessas interações. Este parâmetro serve como uma chamada de atenção levando à confirmação da terapêutica com o médico.

Permite também criar uma ficha para cada utente na área “*Gestão de utentes*”, onde se encontram informações relativas a cada um e onde se registam todos os serviços de saúde prestados, bem como os produtos adquiridos.

Este sistema é útil também no que diz respeito à faturação pois, no final de cada mês, após estarem fechados todos os lotes das receitas, imprimem-se os verbetes de identificação, bem como os resumos e faturas a enviar para os respetivos organismos responsáveis pelos regimes de comparticipação.

Para além do *software* descrito acima, a farmácia é dotada de *hardware* geral e outro específico que auxiliam as funções diárias do farmacêutico e outros colaboradores. Saliento, por exemplo, a existência de um sistema *cash-guard* que oferece uma solução completa para um tratamento eficiente, seguro e fechado do dinheiro. Este sistema resolve muitos dos problemas envolvidos no processo tradicional de tratamento de dinheiro: o dinheiro fica “protegido”, os trocos e a gestão de caixa são melhorados (os erros das caixas convencionais são eliminados uma vez que a máquina é que efetua o troco) e cria um ambiente de trabalho melhorado (o farmacêutico pode dar mais atenção ao utente).

A farmácia possui ainda ligação à internet.

## **2.2.4. Legislação farmacêutica**

Como profissional liberal/livre o farmacêutico está sujeito a normas jurídicas e normas deontológicas.

O decreto-lei nº307/2007, de 31 de Agosto estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina, estabelecendo que estas “*prosseguem uma atividade de saúde e de interesse público e asseguram a continuidade dos serviços que prestam aos utentes*” (Artigo 2.º) (92).

A Ordem dos Farmacêuticos (OF) através do seu código deontológico e o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) são órgãos que tutelam os aspetos relacionados com

um bom exercício farmacêutico, proporcionando aos cidadãos o acesso a medicamentos, tecnologias de saúde e a produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros.

A Associação Nacional das Farmácias (ANF), órgão de cariz associativo, tem como objetivo defender os legítimos interesses dos farmacêuticos inseridos nas farmácias comunitárias, com uma vertente virada para o serviço de interesse público. Esta associação promove várias atividades de formação contínua e estabelece protocolos entre o estado e as farmácias dispostas a colaborar

O manual de Boas Prática de Farmácia (BPF), adotado pela OF e pela ANF, tem o objetivo de disciplinar e melhorar a intervenção dos farmacêuticos e das farmácias de forma a ajudar cada pessoa individualmente e a comunidade em geral a usar os medicamentos o melhor possível. Com esta finalidade o manual estabelece que o bem-estar do utente e do público em geral sejam a primeira preocupação do farmacêutico (89).

## 2.3. Informação e documentação científica

A constante evolução das ciências médicas, designadamente pela introdução no mercado de inovadoras especialidades farmacêuticas, bem como a crescente globalização da sociedade atual em que, cada vez mais, as pessoas se preocupam com uma melhor qualidade de vida e procuram informação no âmbito da saúde, fazem do farmacêutico um profissional de excelência no que toca ao esclarecimento daquilo que muitas vezes é mito do que é realidade.

Para isso, o farmacêutico tem que se manter em constante atualização quer pela participação em ações de formação quer pelo acesso a fontes de informação científica, pautadas pela evidência, sejam em suporte informático ou em papel. As BPF consideram de acesso obrigatório no momento da cedência de medicamentos o Prontuário Terapêutico (PT) e o Resumo das Características do Medicamento (RCM) (89).

A Farmácia da Estação possui na sua biblioteca diversas fontes de informação, algumas delas também de presença obrigatória, como sejam:

- Farmacopeia Portuguesa (edição mais recente) e respetivos anexos;
- Regimento Geral de Preços e Manipulações;
- Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos;
- Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos;
- Formulário Galénico Português.

Existe ainda, entre outros: Martindale, Direito Farmacêutico anotado, Manual de Boas Práticas de Farmácia, Medicamentos Não Prescritos - Aconselhamento Farmacêutico, Índice Nacional Terapêutico, Mapa Terapêutico, Simposium Terapêutico.

Também são recebidas algumas publicações periódicas: Farmácia Portuguesa, revista da Ordem dos Farmacêuticos, revista Portuguesa de Farmácia, Boletim Cedime Informação, Boletim do CIM (Centro de Informação do Medicamento), Boletim do LEF (Laboratório de Estudos Farmacêuticos), Boletim Terapêutico (INFARMED).

O próprio *software* da farmácia, o SIFARMA 2000, revela-se como uma fonte atualizada de informação e acessível a qualquer momento, com muita informação no âmbito do medicamento, como referido anteriormente.

Para além destas fontes, sempre que necessário, os colaboradores da farmácia podem consultar os centros de informação e documentação, entre os quais:

- CIM - Centro de Informação do Medicamento (Ordem dos Farmacêuticos)
- CEDIME - Centro de Informação sobre Medicamentos (ANF)

- CIMI - Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (INFARMED)
- CEFAR - Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia (ANF)
- CETMED - Centro Tecnológico do Medicamento (ANF)
- LEF - Laboratório de Estudos Farmacêuticos.

## 2.4. Os medicamentos e outros produtos de saúde

O decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, conhecido como estatuto do medicamento, estabelece o regime jurídico a que obedece a autorização de introdução no mercado e suas alterações, o fabrico, a importação, a exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância e a utilização dos medicamentos para uso humano e respetiva inspeção, incluindo, designadamente, os medicamentos homeopáticos, os medicamentos radiofarmacêuticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas (94).

### 2.4.1. Os medicamentos em geral: formas farmacêuticas e classificação farmacoterapêutica

O estatuto do medicamento define “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”* (94).

A fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado as substâncias ativas são misturadas com outras matérias-primas que lhes servem de veículo, possibilitam a sua preparação e a sua estabilidade, podendo mesmo modificar as propriedades organolépticas ou determinar as propriedades físico-químicas do medicamento e a sua biodisponibilidade, às quais se dá o nome de **excipientes**. O estado final em que se apresenta esta mistura, depois de submetida às operações farmacêuticas necessárias, é a **forma farmacêutica**, que pode ser sólida (comprimido, cápsula), líquida (solução, suspensão,...) ou semi-sólida (pomada, gel, ...) (94).

Desde sempre que se procede à classificação dos medicamentos de acordo com uma sistematização agrupada em função da identidade, entre eles, e das indicações terapêuticas para que são aprovados e autorizados, permitindo aos profissionais de saúde uma melhor e mais rápida identificação desses produtos, face às terapêuticas a que se destinam. Assim sendo, o despacho n.º 21 844/2004 (2.ª série) aprova a classificação farmacoterapêutica dos medicamentos que visa estabelecer uma correspondência entre a classificação oficial do estado português e a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*) da OMS, facilitando o manuseamento de ambas pelos profissionais de saúde (95).

### 2.4.2. Medicamentos genéricos

Medicamento genérico é um *“medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com*

*o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” (94).*

### **2.4.3. Psicotrópicos e estupefacientes**

Psicotrópicos são substâncias que atuam sobre as funções e comportamentos psíquicos, qualquer que seja o tipo de efeito exercido (depressor, estimulante, ou desviante) e **estupefacientes** são substâncias com funções narcóticas e euforizantes, suscetíveis de originar dependência e toxicomania. Este tipo de medicamentos está sujeito a legislação específica, sendo que o decreto-lei n.º 15/93, de 22 de janeiro e as respetivas alterações, estabelece o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos (96).

### **2.4.4. Preparações oficiais e magistrais**

Ao contrário das especialidades farmacêuticas desenvolvidas pela indústria farmacêutica, estas são preparações efetuadas na farmácia para um doente específico. Entende-se por **fórmula magistral** *“qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”*. **Preparado oficial** é *“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” (94).*

### **2.4.5. Produtos farmacêuticos homeopáticos**

O medicamento homeopático é um *“medicamento obtido a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios” (94).*

### **2.4.6. Produtos fitoterapêuticos**

Um medicamento à base de plantas *“é qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” (94).* Um medicamento fitoterapêutico não tem que ser necessariamente um medicamento à base de plantas pois pode basear-se apenas num extrato da planta, como por exemplo um óleo essencial, não sendo exclusivamente constituído por plantas.

### **2.4.7. Produtos cosméticos e dermofarmacêuticos**

Produto cosmético é “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contato com as diversas partes do corpo humano, designadamente epiderme, sistema 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 e/ou proteger ou os manter em bom estado e/ou corrigir os odores corporais” (97).

### **2.4.8. Produtos para alimentação especial e dietéticos**

Entende-se por géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial os “produtos alimentares que, devido à sua composição ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos géneros alimentícios de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e são comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo” (98).

### **2.4.9. Dispositivos médicos**

O dispositivo médico é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, (...), cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos” (99).

### **2.4.10. Medicamentos e produtos de uso veterinário**

Pode definir-se medicamento de uso veterinário (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”. Produto de uso veterinário (PUV) é “a substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas, destinada: aos animais, para promoção do bem-estar e estado higio-sanitário, coadjuvando ações de tratamento, de profilaxia ou de manejo zootécnico, designadamente o da reprodução; ao diagnóstico médico-veterinário ou ao ambiente que rodeia os animais, designadamente às suas instalações” (100).

## 2.5. Aprovisionamento e armazenamento

A gestão de *stocks* é uma área de extrema importância no bom funcionamento da farmácia uma vez que permite um equilíbrio entre os produtos comprados e os produtos vendidos e, com isso, equilibrar duas necessidades contraditórias - limitar ao mínimo os investimentos em *stocks* e, por outro lado, evitar a rutura de *stocks*. O seu objetivo assenta em responder a três questões essenciais: quanto encomendar; quando encomendar e que *stock* de segurança (stock mínimo e máximo) se deve manter para que cada artigo assegure um nível de serviço satisfatório para quem o procura.

Esta gestão deve ser feita tendo em conta vários parâmetros como a localização da farmácia e o perfil dos seus clientes (idade, género, poder de compra, ...), a rotação dos produtos e o seu histórico de vendas, as oscilações sazonais, os produtos publicitados nos *mass media*, o tipo de receituário predominante, as bonificações e ofertas, a área de armazenamento disponível, a frequência de entregas por parte dos fornecedores, o fundo de maneio da farmácia e as condições de pagamento.

### 2.5.1. Fornecedores

O fornecimento de determinado produto à farmácia pode realizar-se diretamente pelo laboratório que o fabrica ou por intermédio de distribuidores/grossistas/armazenistas de produtos farmacêuticos, apresentando cada modalidade vantagens e desvantagens.

A **aquisição diretamente aos laboratórios** permite usufruir de melhores bonificações e preços mais atrativos e, muitas das vezes, estes dispõem-se a desenvolver ações de formação, a ajudar na exposição do produto e até a fornecer amostras gratuitas. No entanto, esta modalidade implica, muitas vezes, um elevado investimento de capital e requer alguma capacidade de armazenamento disponível pois não se podem adquirir pequenas quantidades e as entregas são pouco frequentes. No caso da Farmácia da Estação, uma vez que o armazém é bastante grande e proporciona um elevado espaço físico disponível, é utilizada sempre que o responsável pelas compras (no caso, o diretor técnico) acha vantajoso, sendo essencialmente empregue em produtos de elevada rotação como, por exemplo, o Ben-U-Ron® ou produtos sazonais como, por exemplo, algumas linhas de protetores solares.

A entrega de produtos na farmácia por parte dos **grossistas** assegura a renovação diária dos *stocks*, uma vez que as entregas são feitas diariamente, podendo, em alguns casos, chegar até três vezes por dia. Para além disso, permite um investimento moderado e a ocupação de menos espaço físico, diminuindo-se também a probabilidade do prazo de validade dos produtos ser atingido. Na Farmácia da Estação este serviço é assegurado por diversos armazenistas: COOPROFAR (Cooperativa dos Proprietários de Farmácia), Botelho&Rodrigues, COFANOR (Cooperativa dos Farmacêuticos do Norte), Alliance healthcare e Medicanorte.

## 2.5.2. Fichas de produto e pontos de encomenda

O sistema informático permite, para cada produto, criar uma ficha que contém informações como o nome, o *stock* existente e o local de armazenamento, o PVP, o prazo de validade, o fornecedor habitual, etc. Para além disso, é gerado um histórico de compras e vendas que permite visualizar, num determinado período de tempo, as quantidades adquiridas e as dispensadas. Com base nesta informação, pode definir-se um *stock* mínimo e um *stock* máximo, de modo a que a farmácia tenha grandes quantidades de produtos de elevada rotação e pouca quantidade de produtos em que a rotação é inferior. Quando é atingido o *stock* mínimo, o sistema coloca o produto na proposta de encomenda (em número de unidades que permita atingir o *stock* máximo) que pode ainda ser alterada antes de enviada para o fornecedor via *modem*.

## 2.5.3. Realização de encomendas

Na Farmácia da Estação são efetuadas duas **encomendas diárias**: uma à hora de almoço e outra antes do fecho. Este procedimento é realizado na área “*Gestão de encomendas*” do SIFARMA 2000 e os critérios de aquisição prendem-se com as necessidades atuais da farmácia e as rotas específicas de cada fornecedor. A encomenda da hora de almoço é feita ao fornecedor Botelho&Rodrigues, uma vez que a entrega é efetuada por volta das 14h30, assegurando a reposição dos produtos praticamente a partir da hora à qual a farmácia abre no período da tarde, excetuando-se a quarta-feira, em que a encomenda vem da Medicanorte.

A encomenda efetuada antes do fecho é enviada à COOPROFAR que entrega no dia seguinte, por volta das 9h. Este fornecedor disponibiliza-se ainda para fazer entregas ao início e final da tarde (15h e 18h30), sendo que pontualmente se recorre via telefone ou pelo sistema *gadget* (uma aplicação informática disponibilizada por este fornecedor que permite visualizar a existência de produtos em *stock* e encomendá-los diretamente).

As encomendas diárias são feitas pela análise da proposta de encomenda gerada pelo SIFARMA 2000 para cada fornecedor. Neste ponto, podem retirar-se ou acrescentar-se produtos, de acordo com as necessidades atuais da farmácia e, uma vez que cada produto tem um fornecedor predefinido, transferi-lo para o fornecedor mais conveniente no momento da encomenda. Ao mesmo tempo é efetuada uma encomenda de “**produtos esgotados**”, isto é, produtos que normalmente se encontram rateados, se encontram esgotados no laboratório ou no fornecedor, sendo as duas enviadas via *modem* para o fornecedor pretendido.

Os restantes fornecedores efetuam apenas entregas pontuais de produtos em pequenas quantidades.

A área “*Gestão de encomendas*” possibilita também a criação de encomendas **via manual**. Esta funcionalidade é útil para encomendas realizadas via telefone, por exemplo, em que quando é criada a encomenda o produto já se encontra nas instalações da farmácia.

#### **2.5.4. Receção e conferência de encomendas**

As encomendas chegam à farmácia acompanhadas da respetiva fatura em duplicado e, no caso dos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, da folha de requisição especial. Os produtos de frio chegam em contentores apropriados (no caso do fornecedor COOPROFAR tanto estes produtos como os psicotrópicos e estupefacientes vêm em contentores devidamente sinalizados para chamar à atenção) ou são entregues em mão pelos funcionários da empresa distribuidora sendo, em ambos os casos, imediatamente colocados no frigorífico.

A receção das encomendas é realizada no SIFARMA 2000, no menu “*Receção de encomendas*”. Após ter sido selecionada a encomenda que se quer rececionar, basta colocar o número da respetiva fatura em local apropriado e ir introduzindo, através do leitor de código de barras, os produtos que chegaram ou então efetuar receção automática (normalmente útil para encomendas muito grandes efetuadas diretamente ao laboratório em que a contagem e conferência é feita antes da receção informática). É neste momento que se conferem as quantidades, o bom estado de conservação, o prazo de validade (registra-se o mais curto) e os preços dos produtos que a farmácia adquire.

Quando chegam produtos novos à farmácia há necessidade de criar uma ficha de produto. É também nesta fase que se marcam os preços dos produtos, uma vez que apenas os medicamentos sujeitos a receita médica trazem o preço impresso na cartonagem (PIC). O preço de venda ao público (PVP) é calculado de acordo com a equação 2, atendendo ao preço de aquisição pela farmácia (PVF - preço de venda à farmácia), ao IVA (Imposto sobre o Valor Acrescentado) a que o produto está sujeito e à margem legal de lucro da farmácia.

$$\text{PVP} = (\text{PVF} + \text{margem de comercialização}) + \text{IVA} \quad (\text{Eq. 2})$$

No final pode ordenar-se a lista por ordem alfabética e comparar-se com a respetiva fatura, que será arquivada para posterior comparação com o resumo de faturas enviado pelo fornecedor no final do mês. Após o pagamento, o fornecedor envia o recibo que é arquivado juntamente com o resumo de faturas.

Depois de rececionadas as encomendas, os produtos em falta são marcados como esgotados e podem ser enviados a outro fornecedor numa próxima encomenda.

### 2.5.5. Critérios e condições de armazenamento

O armazenamento é uma questão fulcral ao nível da farmácia comunitária, sendo que a sua correta conceção e gestão contribuem para uma otimização de espaço e tempo, de modo a garantir maior eficácia no atendimento e aconselhamento por parte do farmacêutico. Como dito anteriormente, na Farmácia da Estação os MSRM (Medicamentos Sujeitos a Receita Médica) estão armazenados por forma farmacêutica e, respetivamente, por ordem alfabética. Para além disso, há um conjunto de outros aspetos que são tidos em conta:

- **Uso racional do espaço** - os produtos de maior volume, bem como os que existem em grandes quantidades ou têm pouca rotação (por exemplo, alguns produtos de uso veterinário) estão no armazém (local de armazenamento secundário).
- **Condições de estabilidade (humidade, temperatura e luz)** - todos os produtos são armazenados de acordo com as particularidades que os caracterizam, designadamente os que necessitam de ser armazenados no frigorífico (ex.: vacinas, citocinas, alguns colírios,...).
- **Natureza do produto** - por exemplo, os MNSRM são armazenados à vista do utente mas fora do seu alcance, as matérias-primas para manipulação num armário próprio e separadas de outros produtos, os produtos do protocolo da diabetes são arrumados em locais próprios mas separados dos outros produtos.
- **Medicamentos sujeitos a legislação especial** - estupefacientes e psicotrópicos são armazenados fora da vista dos utentes.
- **Prazo de validade** - os produtos são armazenados de acordo com a regra FEFO (“*first expired, first out*”), de modo a que os produtos com prazo de validade mais curto sejam os primeiros a sair.

### 2.5.6. Prazos de validade

Entende-se por **prazo de validade** “*o tempo durante o qual se assume que o produto retém as propriedades necessárias à sua utilização, ou seja, retém cerca de 90% da potência ou teor rotulados. Muitas vezes é também chamado de vida de prateleira*”. O controlo dos prazos de validade é de extrema importância não só pelos riscos que o uso de um produto cujo prazo expirou acarreta em termos de segurança e eficácia, mas também pelo prejuízo que traz à farmácia. Para isso, para além do controlo efetuado aquando da receção das encomendas é feito um controlo mensal, que tem por objetivo retirar do lote todos os produtos cujo prazo de validade expira em menos de 3 meses e proceder à sua devolução ao respetivo fornecedor. O sistema informático gera uma lista de todos os produtos nesta condição e a respetiva localização, permitindo a confirmação do prazo de validade ou a sua atualização.

Especial atenção merecem os produtos do protocolo da diabetes que, com o estabelecimento do 3º protocolo, podem ser devolvidos até 180 dias expirar o seu prazo de validade (101) e os produtos veterinários que devem ser devolvidos 60 dias antes de expirar o prazo de validade.

A finalização deste processo é a elaboração de uma nota de devolução com o intuito de se obter uma nota de crédito com o valor dos produtos.

## 2.5.7. Devoluções

São várias as situações em que é necessário devolver um produto:

- Devolução por prazo de validade;
- Devolução de divergências diárias (produto pedido por engano, embalagem danificada, produto enviado mas não faturado, ...);
- Devolução de acordo com circular (por ordem do INFARMED).

Na devolução constam os dados da farmácia, os produtos a devolver e o motivo. Quando a devolução é aceite, o fornecedor pode enviar uma nota de crédito ou um produto ou produtos (igual ao devolvido ou não) que perfaçam o valor da devolução. A nota de crédito é conferida pela nota de devolução e o valor creditado é descontado ao valor referido no resumo de faturas posterior.

No caso de a devolução não ser aceite o produto retorna à farmácia, sendo considerado uma quebra, com o respetivo prejuízo que daí advém.

## 2.6. Interação farmacêutico-utente-medicamento

Pode ler-se no sítio da OF: “A forma discreta com que o farmacêutico desempenha a sua tarefa, mascara a eficácia e o profissionalismo da sua intervenção. Por isso a importância desta intervenção passa despercebida e, na maior parte das vezes, não é reconhecida a importância ao serviço prestado pela farmácia e pelo farmacêutico, enquanto especialista do medicamento” (102). De facto, o ato farmacêutico não se limita a uma mera dispensa e aconselhamento sobre medicamentos, “o exercício farmacêutico tem como objetivo essencial a pessoa do doente” (artigo 1º do código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos) (103). Cada vez mais o farmacêutico deve descentralizar a sua atenção para o medicamento em si, mas assumir-se como um verdadeiro farmacêutico clínico, focando-se na interação direta e na observação do doente, pela aplicação de *guidelines* baseadas na evidência, tecnologias de ponta e princípios éticos, legais, socioculturais, económicos e profissionais.

### 2.6.1. A interação com o doente

Sabe-se que há uma necessidade de informação aos doentes, uma vez que muitos deles não tomam o medicamento corretamente, na maioria porque não percebem as instruções e também porque não perguntam se não perceberem. Ora o farmacêutico assume uma posição estratégica na promoção de uma terapêutica racional uma vez que é o último profissional que contacta com o doente.

De facto, os doentes aceitam bem a informação do farmacêutico e acreditam nos seus conhecimentos, mas raramente colocam todas as suas dúvidas sem serem incentivados. Para isso, o farmacêutico deve construir com os doentes uma relação de mútua confiança e respeito.

A abordagem a cada utente deve ser específica e adaptada às suas características, não só patofisiológicas, mas socioeconómicas e culturais. A linguagem deve ser clara, precisa e empática, assumindo igual importância o tom de voz (afável mas seguro) e a expressão corporal (postura reta e rosto sorridente). O “saber ouvir” é fundamental e, não raras vezes, é isso que as pessoas, designadamente as mais idosas, procuram na farmácia. Por vezes, pode ser necessário o recurso à comunicação escrita, que acompanha a verbal, reforçando-a, sendo útil para chegar a todos os doentes e familiares (mesmo os que não vão à farmácia) e permite recordar a qualquer altura. De forma a otimizar a adesão à terapêutica pode recorrer-se a pictogramas adaptados ao nível sociocultural (muitas vezes os doentes não sabem ler), auxiliando o processo de comunicação.

A primeira informação a prestar é relativa aos benefícios do tratamento (o porquê da escolha, quais os objetivos do tratamento e ao fim de quanto tempo aparecerão resultados) e como administrar o medicamento. Para além disso, o farmacêutico deve verificar se existem

contraindicações (gravidez, aleitamento,...) ou interações (alimentos ou medicamentos a evitar). Deve informar sobre efeitos adversos que possam surgir (como evitar/minimizar e como proceder) e sobre cuidados especiais de conservação e utilização, dando especial atenção aos grupos de risco (idosos e crianças, polimedicados, insuficientes hepáticos e renais,...).

Na Farmácia da Estação aprendi que é importante ajudar o doente a perceber que tem um problema, responsabilizá-lo e explicar-lhe que tem um papel ativo na cura e na manutenção da sua saúde. Uma terapia só é ótima quando o doente sabe como a cumprir, está convencido das suas vantagens e está motivado para seguir as instruções.

## 2.6.2. Aspetos legais e éticos

A interação farmacêutico-utente deve guiar-se sempre pelos pressupostos legais em vigor, devendo o farmacêutico ter presente o elevado grau de responsabilidade que o exercício da sua profissão impõe. Para isso, tem o *“dever ético de a exercer com a maior diligência, zelo e competência e contribuir para a realização dos objetivos da política de saúde”* (artigo 10º do código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos) (103), sendo *“obrigado ao sigilo profissional relativo a todos os factos de que tenha conhecimento no exercício da sua profissão, com exceção das situações previstas na lei”* (artigo 30º do código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos) (103).

## 2.6.3. Uso racional de medicamentos

A Organização Mundial de Saúde (OMS) diz que há uso racional de medicamentos quando *“os doentes recebem medicamentos apropriados para as suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade”* (104). Porém, o que se observa mostra uma realidade bastante diferente. Um estudo realizado em Portugal, nos anos de 1995-1996, com a intervenção de 4135 indivíduos que adquiriram medicamentos que não requerem receita médica verificou que a prevalência de automedicação era de 26,2% (105). Para além disso, os medicamentos são responsáveis pela maior parte das intoxicações agudas nos países ocidentais e Portugal não é exceção, sendo responsável por 48,5% das intoxicações registadas pelo Centro de Informação Antivenenos (106). No que toca aos hospitais, a despesa representa mais de 50% da despesa total em saúde, sendo que o medicamento tem um peso significativo nos encargos do estado com os hospitais do SNS (107). Em 2008, o Jornal de Notícias noticiou que os erros de medicação matam 7000 portugueses por ano (108).

De facto, a busca de um alívio imediato do “sofrimento” é um apelo atraente, mas tem o seu preço. Este preço nem sempre se restringe ao desembolso financeiro e pode ser descontado na própria saúde.

Desta forma, é fundamental a utilização racional do medicamento, de forma a assegurar a racionalidade do sistema de saúde, permitindo uma melhor gestão dos recursos de saúde e a equidade no acesso dos cidadãos ao medicamento.

O desperdício com o medicamento, a adesão à terapêutica e a adequação dos hábitos de prescrição têm um impacto muito significativo na saúde pública e na despesa do estado e das famílias com o medicamento.

Ao balcão da farmácia surgiram, por vezes, pessoas a pedirem antibióticos sem prescrição médica, outras a pedirem medicamentos por indicação de conhecidos e constata-se, muitas vezes, um abuso de ansiolíticos. Estas situações necessitam de ser geridas no sentido de fomentar o uso correto do medicamento. Ora a farmácia e, particularmente, o farmacêutico têm aqui uma posição que os distingue de qualquer outro espaço de saúde.

#### **2.6.4. Conservação domiciliária de medicamentos**

Embora se costume considerar que os medicamentos são eficazes e seguros até ao seu prazo de validade, indicado na embalagem de cada produto, apenas o são caso sejam conservados em boas condições. De facto, os medicamentos necessitam de condições de conservação especiais, já que muitas das substâncias químicas presentes na sua composição podem ser alteradas pela ação de agentes físicos como o calor, a humidade ou a luz, perdendo parte da sua eficácia ou sofrendo alterações que tornariam a sua utilização perigosa.

Desta forma, o farmacêutico deve desencorajar o armazenamento de medicamentos no domicílio por longos períodos de tempo e alertar que devem ser arrumados num armário destinado a esse fim, convenientemente protegido da luz direta, e numa zona da casa fresca e seca, sendo por isso que não se deve colocar a farmácia na casa de banho, como normalmente se faz, já que este lugar da casa encontra-se exposto a temperaturas elevadas e a altas concentrações de humidade.

Deve encorajar a que cada medicamento se mantenha guardado na embalagem original, onde se encontra o prazo de validade, juntamente com o folheto informativo anexo, que contém informação extremamente importante que pode ser necessária consultar novamente. Deve-se referir que um medicamento apenas é conservado em perfeitas condições até ao seu prazo de validade, caso não se tenha aberto a embalagem. Caso contrário, antes de se utilizar o medicamento, deve-se verificar se mantém as suas características normais.

Existem algumas recomendações particulares como o caso das preparações extemporâneas que, depois da reconstituição com água, apenas se mantêm em boas condições durante um período de tempo limitado. Nestes casos, os medicamentos devem ser guardados no frigorífico apenas durante o período de tratamento (normalmente oito a dez dias). A mesma situação ocorre em relação aos medicamentos líquidos como os xaropes e os colírios para

administração ocular, que devem ser descartados pouco depois de se abrir a embalagem, não se devendo guardá-los para tratamentos futuros. Esta precaução é igualmente aplicável a produtos como cremes e pomadas, que costumam deteriorar-se algum tempo depois de abertos, sobretudo se estiverem em contacto com o ar. Normalmente este tipo de produtos traz na embalagem um símbolo que indica o tempo máximo de utilização após a abertura, como é exemplificado na figura 21.



Figura 21 - Símbolo que indica o tempo máximo de utilização após abertura da embalagem (109).

Por fim, deve-se ter a precaução de colocar a farmácia num local alto, fora do alcance das crianças, mantendo-a fechada à chave.

“Os medicamentos fora de uso também têm remédio”, isto é, devem ser tratados de forma adequada de modo a evitar consequências para o meio ambiente e para a saúde pública. Assim, foi fundada uma sociedade de gestão dos resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso: *VALORMED - Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda.*, que resultou da associação entre a indústria farmacêutica, os distribuidores e as farmácias (110). Desta forma, a sensibilização para as boas práticas ambientais é mais uma ação relevante prestada pelos farmacêuticos comunitários, que devem divulgar e encorajar os utentes a entregar na farmácia os medicamentos fora de uso. Depois de recolhidos, os resíduos urbanos são colocados em contentores apropriados devidamente identificados que, depois de cheios, são fechados e levados pelos distribuidores. Posteriormente, estes resíduos são sujeitos a uma triagem para que os materiais de embalagem (caixas, frascos e blisters vazios, por exemplo) que são suscetíveis de reciclagem sejam reencaminhados para esse tipo de tratamento e outros componentes (restos de medicamentos, por exemplo) que não podem ser reutilizados sejam destruídos por incineração (110). Durante o meu estágio pude aperceber-me de que está já é uma prática corrente para muitas pessoas, no entanto, a sensibilização deve continuar.

## 2.6.5. Farmacovigilância

Um medicamento só é aprovado pelo INFARMED se a relação benefício/risco for favorável, isto é, se os benefícios (efeitos terapêuticos positivos de um medicamento) forem superiores aos riscos que o mesmo apresenta (no que toca a segurança, qualidade e eficácia deste). Desta forma, está implementado em Portugal, desde 1992, o Sistema Nacional de Farmacovigilância, dividido atualmente em várias unidades regionais, que “*avalia sistematicamente o perfil de segurança dos medicamentos comercializados, nomeadamente*

*através da análise da relação entre o risco e o benefício dos fármacos e de outros aspetos relevantes, tendo em vista a necessidade de adoção de medidas de segurança” (111).*

O farmacêutico deve estar atento e notificar, através de formulário próprio, as seguintes situações:

- Suspeitas de reações adversas graves, mesmo as já descritas;
- Suspeitas de reações adversas não descritas mesmo que não sejam graves;
- Suspeitas de aumento da frequência de reações adversas (graves e não graves) (111).

Depois de identificada e feita a notificação de um efeito adverso a um fármaco, os responsáveis do sistema de farmacovigilância são responsáveis por determinar o grau de relação causal entre esse efeito adverso e o medicamento em causa e, se esta implicar uma alteração na relação entre os riscos e benefícios, tomar a medida mais adequada: informação a profissionais de saúde e titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), alteração do RCM/FI, restrição da utilização, suspensão temporária da AIM ou revogação da AIM (111).

Desta forma, torna-se fundamental este processo para a correta utilização dos fármacos disponíveis no mercado, sendo que o INFARMED é a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do sistema. No decorrer do meu estágio não me deparei com nenhuma situação que exigisse notificação.

## **2.6.6. Seguimento farmacoterapêutico**

Seguimento farmacoterapêutico é a *“prática profissional na qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do doente, relacionadas com os medicamentos”* (112). Realiza-se mediante a deteção de problemas relacionados com os medicamentos (PRM) para a prevenção e resolução de resultados negativos associados aos medicamentos (RNM). Este serviço implica um compromisso: deve promover-se de forma continuada, sistematizada e documentada, em colaboração com o próprio doente e com os demais profissionais do sistema de saúde, com o objetivo de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do doente (112).

No decorrer do meu estágio, a Farmácia da Estação começou a implementar o método SOAP de seguimento farmacoterapêutico, um método que é simples de documentar, utilizando para isso o SIFARMA 2000. Após se obter o consentimento informado do doente e as informações subjetivas (informações relatadas pelo doente ou cuidador, por exemplo, dor, ardor) e objektivas (resultados de testes laboratoriais, por exemplo, valores de pressão arterial), o método baseia-se na avaliação dessas informações de forma a identificar suspeitas de PRM e em seguida verificar as intervenções farmacêuticas que podem ser adotadas para os resolver e/ou prevenir, elaborando para isso um plano (de atuação e monitorização) que deve ser proposto ao doente. Se necessário, o prescriptor poderá ser envolvido neste processo (113).

## 2.7. Dispensa de medicamentos

### 2.7.1. A prescrição médica

De acordo com o decreto-lei n.º 209/94, de 6 de agosto, revogado pelo decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, os medicamentos de uso humano são classificados quanto à dispensa ao público em: Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) (94).

Segundo este decreto, estão sujeitos a receita médica os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

- Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar; ou destinem-se a ser administrados por via parentérica (94).

Entende-se por receita ou prescrição médica o *“documento através do qual são prescritos, por um médico ou, nos casos previstos em legislação especial, por um médico dentista ou por um odontologista, um ou mais medicamentos determinados”* (94). Contém também indicações para o doente quanto ao modo de administração ou uso do medicamento prescrito. Os MSRM só podem ser dispensados mediante a apresentação da receita emitida por profissionais habilitados para o efeito, sendo a prescrição eletrónica obrigatória desde o dia 1 de agosto de 2011. As situações de exceção, onde a receita manual (modelo exclusivo da Imprensa Nacional-Casa da Moeda, S.A.) pode continuar a ser utilizada, encontram-se descritas no número 1 do artigo 8º da Portaria 137-A/2012 de 11 de maio, como por exemplo a prescrição no domicílio ou em caso de falência do sistema eletrónico, devendo obrigatoriamente constar na receita a menção da situação de exceção (114).

A referida portaria, que foi emitida no decorrer do meu estágio e que regulamenta a lei n.º11/2012 de 8 de março, obriga a prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI), isto é, obriga o médico a prescrever a receita médica com o nome do princípio ativo da substância que o seu doente deve tomar, e não com o nome da marca do medicamento (114). Desta forma, o utente passa a ter um papel mais ativo na gestão do seu tratamento, uma vez que pode escolher o medicamento que corresponda à substância, dosagem, forma farmacêutica e dimensão de embalagem, determinada pelo seu médico. As farmácias estão

obrigadas a terem disponíveis três dos cinco medicamentos mais baratos do mercado, sendo obrigadas a dispensar o medicamento mais barato ao utente, exceto nos casos em que este opte por outro. Esta medida entra em vigor a partir do dia 1 de junho de 2012 (114).

A receita médica pode ainda classificar-se em receita médica renovável, especial ou restrita. A **receita médica renovável** é utilizada em medicamentos sujeitos a receita médica que se destinem a determinadas doenças ou a tratamentos prolongados e possam, no respeito pela segurança da sua utilização, ser adquiridos mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica. A **receita médica especial** destina-se aos medicamentos que contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável; possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais; contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior. A **receita médica restrita** é aplicada para os medicamentos cuja utilização deva ser reservada a certos meios especializados, nomeadamente a medicamentos de uso exclusivo hospitalar (94).

Perante a apresentação da receita impõe-se ao farmacêutico uma análise cuidada e atenta da mesma, com uma certa dose de espírito crítico, que lhe permita uma correta interpretação e avaliação no que se refere aos aspetos legais, administrativos, profissionais e científicos.

## 2.7.2. Validação da prescrição

Para que a receita seja válida o farmacêutico deve verificar se foram cumpridas um conjunto de regras durante a prescrição, como:

- Em cada receita serem prescritos no máximo quatro medicamentos distintos com o limite de duas embalagens por medicamento;
- A prescrição de medicamentos estupefacientes ou substâncias psicotrópicas não constar de receitas onde sejam prescritos outros medicamentos (114).

Para além disso, a receita eletrónica só é válida se incluir os seguintes elementos:

- a) Número da receita e respetivo código de barras;
- b) Local de prescrição e respetivo código de barras;
- c) Identificação do médico prescriptor e respetivo código de barras referente ao número da cédula profissional;
- d) Nome e número de utente ou de beneficiário de outro subsistema;
- e) Entidade financeira responsável;

- f) Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos (representado pela letra “R” no regime de comparticipação especial para pensionistas, por exemplo)
- g) Denominação comum internacional da substância ativa e código do medicamento;
- 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 prescriptor (114).

O farmacêutico deve atestar também quanto ao prazo de validade, uma vez que a receita só é válida pelo prazo de 30 dias a contar da data da sua emissão, excetuando-se as receitas médicas renováveis. Este tipo de receitas, para que os medicamentos possam ser adquiridos mais de uma vez sem necessidade de nova prescrição médica, contém até três vias, com o prazo de validade de 6 meses para cada via, contado desde a data de prescrição, com a indicação “1.ª via”, “2.ª via” ou “3.ª via” (114).

A prescrição de medicamentos por via manual implica ainda a aposição de vinhetas na receita médica referentes à identificação do prescriptor (114).

### **2.7.3. Interpretação e avaliação farmacêutica**

Após a verificação da validade/ autenticidade da receita o farmacêutico deve proceder à interpretação da prescrição, isto é, deve fazer uma avaliação farmacoterapêutica de forma a detetar e resolver eventuais PRM (Problemas Relacionados com os Medicamentos). Esta avaliação deve ser feita com base na necessidade do medicamento; adequação ao doente (contra-indicações, interações, alergias, intolerâncias,...); adequação da posologia (dose, frequência e duração do tratamento) e condições do doente para administrar o medicamento (aspectos legais, sociais e económicos). Para esta interpretação podem ser colocadas questões ao doente ou serem consultadas as fontes de informação disponíveis e, no caso de dúvida, o farmacêutico deve contactar o médico prescriptor.

Após a dispensa do medicamento, o farmacêutico deve proceder a uma nova verificação que permitirá detetar e corrigir algum erro o mais rapidamente possível.

### **2.7.4. Medicamentos comparticipáveis**

O estado português refere que *“o SNS concretiza uma política de saúde centrada nos cidadãos e orientada para mais e melhor saúde”* (115). Desta forma, relativamente à política do medicamento, estabelece que o sistema de comparticipação do medicamento deve ser direcionado *“no sentido de obter melhor equidade e mais valor para todos os cidadãos”*

(115). A comparticipação de medicamentos está condicionada à demonstração técnico científica do seu valor terapêutico acrescentado para as indicações terapêuticas reclamadas ou à demonstração da sua vantagem económica. Assim sendo, no âmbito do SNS, a comparticipação do estado no preço dos medicamentos é variável, podendo ser feita através de um regime geral ou de um regime especial.

O decreto-lei n.º 106-A/2010, de 1 de outubro define os seguintes escalões do regime geral e as respetivas comparticipações, para os medicamentos que não estejam incluídos na lista de “*medicamentos considerados imprescindíveis em termos de sustentação de vida*” (como as insulinas, a hormona antidiurética e os imunomoduladores, que são comparticipados a 100%):

- Escalão A: a comparticipação é de 90% do preço de venda ao público dos medicamentos.
- Escalão B: a comparticipação é de 69% do preço de venda ao público dos medicamentos.
- Escalão C: a comparticipação é de 37% do preço de venda ao público dos medicamentos.
- Escalão D: a comparticipação é de 15% do preço de venda ao público dos medicamentos (115).

Os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos que integram os diferentes escalões de comparticipação são fixados pela portaria n.º 924-A/2010, de 17 de setembro (116).

A comparticipação do estado no preço dos medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% e nos escalões B, C e D é acrescida de 15% para os pensionistas cujo rendimento total anual não exceda 14 vezes a retribuição mínima mensal (115).

O regime especial de comparticipação abrange determinadas patologias ou grupos de doentes especiais, sendo que a comparticipação do estado no preço dos medicamentos para os beneficiários deste regime é de 95% para o conjunto dos escalões, para os medicamentos cujos preços de venda ao público sejam iguais ou inferiores ao quinto preço mais baixo do grupo homogéneo em que se inserem (115).

Para além do SNS existem outros organismos participadores como a ADSE (Direção Geral de Proteção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública), ADME (Assistência na Doença aos Militares) ou SAD/PSP (Serviço de Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública).

O utente pode ainda usufruir da comparticipação de mais do que um subsistema. São chamados os subsistemas complementares, como por exemplo a MEDIS ou SAMS QUADROS (Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato Nacional dos Quadros e Técnicos

Bancários), que acrescentam outra participação sobre a do organismo primário. É sempre obrigatória a apresentação do cartão de beneficiário para que possa ser fotocopiado junto com a receita ou efetuada a leitura ótica do código de barras que identifica o cartão e posteriormente endossado à respetiva entidade.

### **2.7.5. Prescrição de psicotrópicos ou estupefacientes**

Os psicotrópicos e estupefacientes são substâncias extremamente importantes para a medicina e as suas propriedades, desde que usadas de forma correta, podem trazer benefícios terapêuticos a um número alargado de situações de doença. Apesar das suas propriedades benéficas estas substâncias apresentam alguns riscos, podendo induzir habituação, e até dependência, quer física quer psíquica. Por esta razão, é fundamental que sejam utilizadas no âmbito clínico e de acordo com indicações médicas. No entanto, a contrafação e a venda ilegal de medicamentos têm contribuído para o uso ilegítimo deste tipo de medicamentos. A cada vez mais apertada vigilância do tráfico de drogas levou os consumidores a encontrar neste tipo de medicamentos uma alternativa que, aparentemente, os coloca fora da alçada da lei. Desta forma, é imperativo que este tipo de substâncias esteja sujeito a um controlo apertado, nomeadamente as que saem da farmácia. O decreto-lei n.º 15/93, de 22 de janeiro e as sucessivas alterações definem o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes (96).

Só mediante apresentação de receita médica podem ser fornecidas ao público este tipo de substâncias, sendo que esta deve ser adaptada à forma eletrónica. O farmacêutico que avie uma receita especial respeitante a substâncias estupefacientes ou psicotrópicas tem que verificar a identidade do adquirente e fazer o registo do nome, número e data do bilhete de identidade/cartão do cidadão, bem como a data de entrega, devendo o adquirente assinar de forma legível. Deve também efetuar o registo dos dados referentes ao prescriptor e ao doente a quem o medicamento se destina.

Devem ficar registadas todas as entradas e saídas de substâncias e preparações, sendo encerrado o registo no dia 31 de dezembro de cada ano e no fecho devem ser mencionados os totais das substâncias ou preparações armazenadas e as utilizadas durante o ano, bem como qualquer diferença, para mais ou para menos, relativamente aos correspondentes registos anteriores. Para além disso, mensalmente é obrigatório o envio do duplicado das receitas (fotocópia) ao INFARMED.

Na Farmácia da Estação tive a oportunidade de dispensar alguns medicamentos desta categoria, nomeadamente o Subutex® (Buprenorfina), Suboxone® (Buprenorfina + Naloxona), Metilfenidato (Concerta®/Ritalina LA®).

## 2.8. Automedicação

De acordo com o despacho n.º 17690, de 10 de agosto de 2007, automedicação é a *“utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica de forma responsável, 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”* (117).

A farmácia, por se tratar de uma instituição de saúde de acesso fácil e gratuito, é o local onde as pessoas, muitas vezes, procuram, em primeiro lugar, o conselho amigo, mas ao mesmo tempo seguro, do farmacêutico. Torna-se, então, imprescindível que tenhamos a noção exata das nossas competências e dos limites da nossa intervenção no processo saúde-doença, para assumirmos a atitude correta, no momento oportuno, uma vez que esta prática também acarreta riscos, designadamente interações medicamentosas, sobredosagem e a possibilidade de mascarar sintomas de situações mais graves que requeiram atenção especial.

O farmacêutico tem que saber identificar e despistar situações passíveis de automedicação, distinguindo situações de menor gravidade e autolimitadas (que muitas vezes até podem ser resolvidas com o recurso a medidas não farmacológicas) de outras mais graves que requerem o encaminhamento para o médico.

Não obstante o despacho referido anteriormente aprovar a lista de situações passíveis de automedicação (117), uma vez que cada caso é um caso, o farmacêutico deve recorrer a um conjunto de questões abertas que permitem analisar cada situação e decidir o que fazer, tais como:

- O que sente?
- Onde?
- Severidade?
- Há quanto tempo?
- Já havia passado por alguma situação semelhante? O que fez?
- O que agrava/o que alivia?
- Existem outras patologias (ex.: diabetes, hipertensão, patologias cardíacas, hepáticas ou renais...)?
- Toma medicação crónica? Qual?

O recurso aos protocolos, normas preparadas pelo departamento da qualidade em farmácia da OF ou pela ANF, permite uma maior uniformização dos procedimentos, facilitando um aconselhamento e acompanhamento das medidas terapêuticas corretas: medidas não farmacológicas, terapêutica farmacológica ou orientação para consulta médica.

## **2.9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

### **2.9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene**

O decreto-lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, e as sucessivas alterações estabelecem o regime jurídico dos Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal (PCHC) (97). Estes produtos têm que obedecer a legislação própria, diferente da dos medicamentos, mas ainda assim uma legislação suficiente para preservar a saúde pública.

O aconselhamento de um produto deste tipo deve ter em conta o estado fisiológico e histológico do tecido a tratar, o tipo de pele (oleosa ou seca), a sensibilidade demonstrada pelo utente a produtos anteriormente utilizados e a idade.

O farmacêutico deve ter conhecimento das várias linhas de cosmética, da sua composição e perigos inerentes a cada componente que dele façam parte, de forma a saber adaptá-los aos diferentes casos com que se depara e evitar ao máximo situações desagradáveis, como as alergias.

Na Farmácia da Estação as situações que me surgiram com mais frequência encontram-se relacionadas com acne, hidratação da pele, limpeza e higiene (facial e corporal), queda de cabelo, vermelhidão da pele e, mais no final do estágio, produtos para proteção solar.

Embora estes produtos sejam vendidos durante todo o ano nota-se que a sua procura está intimamente ligada a fatores sazonais (como o caso dos protetores solares), bem como a fatores socioeconómicos e/ou publicitários.

### **2.9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial e infantil**

O decreto-lei nº227/99, de 22 de junho e sucessivas alterações estabelece o regime jurídico aplicável aos géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial e considera alimentação especial a que corresponde às necessidades nutricionais das seguintes categorias de pessoas:

- a) Aquelas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontra perturbado;
- b) As que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar particulares benefícios da ingestão controlada de certas substâncias contidas nos alimentos;
- c) Lactentes ou crianças de 1 a 3 anos de idade em bom estado de saúde (98).

Estes produtos incluem uma grande variedade de géneros alimentícios importantes, por exemplo: preparados para lactentes, leites de transição, alimentos para bebés, géneros alimentícios destinados ao controlo do peso, alimentos para os desportistas, alimentos destinados a diabéticos e alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos (98).

Na Farmácia da Estação os produtos para alimentação especial mais vendidos, em termos de população geriátrica, eram o Nutrison® (fórmula de nutrição entérica por sonda, para doentes que não se alimentam oralmente), o Fortimel® (suplemento dietético líquido, para necessidades proteicas aumentadas) e o Nutilis Aqua® (água gelificada indicada para a hidratação do doente com disfagia), normalmente indicados por nutricionistas.

Em termos de produtos dietéticos para lactentes e crianças os mais procurados são os leites (Nutriben®; Enfalac®; ...), as farinhas e os boiões.

O farmacêutico deve informar sobre os benefícios do leite materno (confere maior imunidade, permite uma melhor adaptação do bebé aos outros tipos de alimentos que são introduzidos ao longo do seu desenvolvimento, para além dos laços afetivos que se estabelecem entre a mãe e o bebé) e promover o seu uso.

Os primeiros alimentos sólidos a introduzir na alimentação dos bebés, a partir dos 4 meses de idade, devem ser os cereais (farinhas infantis). As farinhas dividem-se em lácteas ou não lácteas, conforme sejam para preparar com água ou leite e, ainda, com ou sem glúten, na sua composição. Alguns pediatras também recomendam a introdução de sopa por volta desta idade, sendo introduzido um legume diferente de cada vez.

### **2.9.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)**

Os produtos fitoterapêuticos tiram partido das propriedades curativas e preventivas das plantas, apresentando-se na forma de cápsulas, chás e ampolas. Durante o meu estágio foram produtos bastante requisitados para a resolução das situações mais variadas, tais como problemas digestivos, génito urinários e insónias. A valeriana, o *ginkgo biloba*, a cavalinha e o sene são alguns dos produtos utilizados.

Existe a ideia generalizada de que os produtos naturais não apresentam qualquer contraindicação, interação ou efeito adverso. Resta ao farmacêutico desmistificar esta ideia, sendo necessário uma análise atenta das situações com que se depara para fazer o aconselhamento mais adequado.

Os suplementos nutricionais são outra área em ascensão. Numa sociedade cada vez mais preocupada com a saúde e bem-estar, estes surgem como uma espécie de solução fácil para

atenuar e prevenir os desequilíbrios causados pelo *stress*, fadiga, má alimentação ou outras agressões. Uns fornecendo um largo rol de vitaminas e minerais, outros mais ricos em antioxidantes específicos, com estimulantes ou ácidos gordos essenciais, a variedade é enorme. Apesar de não substituírem um regime alimentar completo e equilibrado, os suplementos alimentares podem ser uma ajuda ao bem-estar físico e mesmo psicológico dos utentes. Na Farmácia da Estação os mais procurados são o Pharmaton®, o Centrum® e o Magnesium B®.

#### 2.9.4. Homeopatia

A homeopatia é um método terapêutico natural que utiliza matérias-primas de várias origens, nomeadamente, vegetal, mineral e animal que assenta em três princípios fundamentais:

- **Princípio da similitude:** um medicamento provoca num sujeito saudável sintomas idênticos àqueles que curaria num sujeito doente (“semelhante pelo semelhante se cura”)
- **Princípio da infinitesimalidade:** só é possível pôr em prática o princípio anterior quando o medicamento é utilizado em doses infinitesimais (extremamente diluído).
- **Princípio da globalidade:** a homeopatia estuda o ser no seu conjunto, baseando-se na ideia de que o organismo humano é formado por compartimentos, mas que existe uma interdependência entre eles

Na Farmácia da Estação estes medicamentos têm baixa expressão. Alguns dos homeopáticos disponíveis são: Sédatif PC® para o tratamento de estados de ansiedade e perturbações ligeiras do sono, o Stodal® para o tratamento da tosse e o Oscillococcinum®, um antigripal.

#### 2.9.5. Medicamentos e produtos de uso veterinário

A Direção Geral de Veterinária (DGV), tutelada pelo ministério da agricultura, é a entidade que, em Portugal, regula todos os medicamentos e produtos de uso veterinário. O decreto-lei n.º 148/2008, de 29 de julho e as sucessivas alterações definem o regime jurídico a que obedece a AIM e as suas alterações e renovações, o fabrico, a importação, exportação, a distribuição, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância, a detenção ou posse e a utilização de medicamentos veterinários, incluindo, designadamente, as pré-misturas medicamentosas, os medicamentos veterinários imunológicos, homeopáticos e à base de plantas e os gases medicinais (100).

Existe um modelo de receita médico-veterinária normalizada que deve ser utilizado pelos médicos veterinários para a prescrição de produtos e medicamentos veterinários sujeitos a prescrição obrigatória, bem como de preparações medicamentosas, magistrais ou officinais (118).

Na Farmácia da Estação os PUV mais procurados para animais de estimação (cães e gatos) eram desparasitantes externos ou internos (devendo o farmacêutico adequar o produto ao peso e tipo de animal - a permetrina é tóxica para os gatos, por exemplo), pílulas contraceptivas e algumas vacinas (por exemplo, Novibac Lepto® e Novibac DHPPi para cachorros). Para além disso também era bastante procurado o Anticoc Palumbus® usado nas coccidioses dos pombos. Para os animais de exploração agrícola, cheguei também a aviar receitas de Terramicina® para tratamento de infeções de suínos, bovinos e ovinos.

## 2.9.6. Dispositivos médicos

O decreto-lei n.º 145/2009, de 17 de junho estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios e define os fins para que podem ser utilizados:

- i. Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- ii. Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- iii. Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- iv. Controlo da conceção (99).

Os dispositivos médicos são classificados em classes de risco, de acordo com os potenciais riscos inerentes à sua utilização: duração do contato com o corpo humano (temporário, curto prazo e longo prazo); invasibilidade do corpo humano (invasivo, não invasivo); anatomia afetada pela utilização (cérebro, coração, membros inferiores, etc.), bem como os potenciais riscos decorrentes da sua conceção técnica e do seu fabrico:

- Classe I - de menor risco;
- Classe IIa - de baixo/médio risco;
- Classe IIb - de alto/médio risco;
- Classe III - de alto risco (99).

O critério base para a aquisição dos dispositivos médicos é a conformidade com os requisitos legais. A conformidade é atestada pela marcação CE, símbolo sem o qual os produtos não podem ser colocados no mercado, postos ao serviço e circular livremente pela comunidade europeia (99).

Dos diferentes dispositivos médicos disponíveis na farmácia, os mais solicitados ao longo do meu estágio foram material de penso, puericultura e cuidados na gravidez e pós-parto, acessórios para cuidados dentários, dispositivos inaladores para doentes asmáticos, acessórios para os cuidados do diabético e controlo da conceção.

## **2.10. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia**

Enquanto espaço de saúde, a farmácia pode oferecer outros serviços, além do aconselhamento e dispensa de medicamentos, como a determinação dos parâmetros bioquímicos, medição da pressão arterial, medições antropométricas, entre outros, permitindo desta forma monitorizar situações já diagnosticadas ou detetar precocemente alguma alteração em parâmetros fisiológicos.

### **2.10.1. Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos**

#### **2.10.1.1. Medição da pressão arterial**

Em Portugal, 42,1 por cento da população adulta (entre os 18 e os 90 anos) tem hipertensão arterial (HTA), representando cerca de 3 311 830 indivíduos. Destes, apenas 46,1 por cento tem conhecimento de que tem pressão arterial elevada, apenas 39,0 por cento estão medicados e apenas 11,2 por cento estão controlados (119).

Hoje sabe-se que a hipertensão arterial é um reconhecido fator de risco para as doenças cardiovasculares e que adoção de um estilo de vida saudável pode prevenir o aparecimento da doença e que a sua deteção e acompanhamento precoces podem reduzir o risco de incidência de doença cardiovascular (120).

A maior parte das pessoas que se dirige à farmácia para fazer o controlo da pressão arterial são idosos, muitas vezes até já medicados com anti hipertensores (beta bloqueadores, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas do recetor da angiotensina ou associações destes).

O papel do farmacêutico aqui é muito importante pois deve alertar os doentes para a necessidade do controlo da pressão arterial, nomeadamente para as complicações que podem advir de uma pressão arterial descontrolada. Esta sensibilização é crucial para uma melhor adesão à terapêutica uma vez que a hipertensão “não dói” e o doente não se sente diferente ao cumprir ou não a medicação. A falta de informação é muitas vezes responsável pelo abandono da terapêutica.

Na Farmácia da Estação a medição da pressão arterial é efetuada na sala de atendimento personalizado com um aparelho automático. Normalmente aconselha-se os utentes a repousar durante alguns minutos, conversando um pouco para ajudar a descontrair e só depois é que se efetua a medição. No final da medição registam-se os resultados em cartões apropriados que são dados aos utentes, sendo-lhes pedido que os tragam sempre que venham fazer nova

medição, para ser mais fácil avaliar a evolução da situação clínica, muitas vezes úteis também para o médico que os acompanha.

Tendo em atenção todos os valores registados anteriormente no cartão, o valor determinado no momento e a conversa com o utente (da qual se tenta extrair informações como hábitos alimentares, exercício, patologias associadas e medicação), o farmacêutico deve interpretar a situação, aconselhando-o a adotar hábitos de vida saudáveis (alimentação adequada, designadamente a redução da ingestão de sal, prática regular de exercício físico, cessação tabágica, ...) e, se necessário, encaminhar o doente para o médico.

A tabela 17 mostra os valores de referência da pressão arterial, segundo a *guideline* europeia de hipertensão.

Tabela 17 - Valores de referência da pressão arterial (121).

	<i>P</i> sistólica (mmHg)	<i>E</i>	<i>P</i> diastólica (mmHg)
Ótima	<120	<i>E</i>	<80
Normal	120-129	<i>e/ou</i>	80-84
Normal alta	130-139	<i>e/ou</i>	85-89
HTA grau 1	140-159	<i>e/ou</i>	90-99
HTA grau 2	160-179	<i>e/ou</i>	100-109
HTA grau 3	>180	<i>e/ou</i>	>110

### 2.10.1.2. Medição da glicemia capilar

A diabetes *mellitus* é uma doença crónica cada vez mais frequente na nossa sociedade e a sua prevalência aumenta muito com a idade, atingindo ambos os sexos. A diabetes é caracterizada pelo aumento dos níveis de açúcar (glicose) no sangue, a hiperglicemia.

A medição da glicemia capilar consiste na medição da concentração de glicose no sangue por recolha de uma gota de sangue da ponta de um dos dedos da mão. Recorre-se a tiras reagentes e aparelhos de leitura: um procedimento simples e rápido. É sempre necessário ter em atenção o tempo que passou desde a última refeição. Os valores de glicemia são completamente diferentes quando determinados em jejum ou após uma refeição.

As medições com estes aparelhos não devem ser encaradas como diagnóstico. Elas servem para controlar/rastrear este parâmetro e para detetar qualquer situação fora do normal. Neste caso, o farmacêutico deve encaminhar o utente para o médico.

Este serviço é procurado tanto por diabéticos (que podem usar os registos de glicemia para avaliar a efetividade do tratamento/dieta), como por pessoas preocupadas com a sua saúde e que gostam de fazer o rastreio ocasionalmente. Cabe ao farmacêutico informar o utente acerca dos valores que obteve e explicar o significado dos mesmos de forma a não criar situações de pânico.

Se surgir um valor de glicemia em jejum superior a 110 mg/dl num utente sem diagnóstico de diabetes, deve realizar-se uma segunda medição. Caso se confirme o valor, pode aconselhar-se uma dieta rica em fibras e baixa em hidratos de carbono e lípidos assim como exercício moderado, pedindo ao utente para voltar para se realizar uma terceira medição. Se esta continuar superior ao normal, deve-se referenciar o utente ao seu médico. Se uma medição ocasional da glicemia for superior a 200 mg/dl utente deve ser logo encaminhado para o médico (120).

### **2.10.1.3. Medição do colesterol total**

Sem dúvida um inimigo público no nosso país... O colesterol é um fator de risco para a doença aterosclerótica. Juntamente com outros fatores como o hábito de fumar, o *stress*, pressão sanguínea elevada e falta de exercício físico, aumenta o risco de patologia cardiovascular (120).

A hipercolesterolemia é muito frequente, sendo a sua principal causa os erros alimentares e a falta de exercício físico por parte da população.

A Farmácia da Estação tem um aparelho para a medição do colesterol total. O método de medição é em tudo semelhante à determinação da glicemia, variando apenas nas tiras usadas.

Segundo a *guideline* NCEP (*National Cholesterol Education Program*) elaborada pelo grupo de peritos sobre deteção, avaliação e tratamento da hipercolesterolemia (ATPIII - *Adult Treatment Panel*), os valores desejáveis de colesterol total situam-se abaixo dos 200 mg/dl e os valores limite situam-se entre os 200 mg/dl e os 239 mg/dl. Valores muito elevados de colesterol (acima de 240 mg/dl) já necessitam de uma maior atenção e podem levar o farmacêutico a encaminhar o utente para o seu médico (122).

### **2.10.1.4. Medição dos triglicéridos**

O valor dos triglicéridos, ao contrário do valor do colesterol total, é muito variável consoante a hora do dia, por isso as determinações devem ser feitas de manhã, em jejum. Os valores desejáveis para estes, segundo a *guideline* do NCEP, situam-se abaixo dos 150 mg/dl. Para valores superiores (150-199 mg/dl) o ênfase deve ser colocado na redução de peso e aumento da atividade física. Os doentes de alto risco (com valores superiores a 200 mg/dl) podem necessitar de terapia farmacológica e devem ser referenciados a um médico (122).

### **2.10.1.5. Determinação dos parâmetros antropométricos**

Segundo a OMS, “a obesidade é uma doença em que o excesso de gordura corporal acumulada pode atingir graus capazes de afetar a saúde” (123).

O excesso de gordura resulta de sucessivos balanços energéticos positivos, em que a quantidade de energia ingerida é superior à quantidade de energia despendida. Os fatores que determinam este desequilíbrio são complexos e incluem fatores genéticos, metabólicos, ambientais e comportamentais. Este desequilíbrio tende a perpetuar-se, pelo que a obesidade é uma doença crónica. Uma dieta hiperenergética, com excesso de lípidos, de hidratos de carbono e de álcool, assim como sedentarismo, levam à acumulação de excesso de massa gorda. Assim, o estilo de vida moderno, se não for modificado, predispõe ao excesso de peso.

O índice de massa corporal (IMC) é uma fórmula simples e rápida de determinar se um indivíduo tem baixo peso, peso normal ou excesso de peso, pelo que foi adotado internacionalmente para classificar a obesidade, como se pode observar na tabela 18. A fórmula do IMC é representada na equação 3 (120).

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / (\text{Altura(m)})^2 \quad (\text{Eq. 3})$$

Tabela 18 - Classificação da obesidade (120).

<i>Classificação</i>	<i>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</i>
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 grau III	≥ 40.0

O farmacêutico deve aconselhar e incentivar o utente a atingir ou manter o peso ideal. Desta forma o profissional de saúde deve recomendar o utente a ter uma alimentação saudável e equilibrada, fazer exercício físico, reduzir no tabaco e álcool e alertar para o perigo das “dietas milagrosas”.

Na Farmácia da Estação o controlo do peso e a determinação da altura e IMC é feito numa balança eletrónica que se encontra na zona de atendimento ao público.

### 2.10.1.6. Teste de gravidez

O teste de gravidez baseia-se na pesquisa da hormona gonadotrofina coriónica humana (hCG), glicoproteína produzida pela placenta, que surge no soro e urina da grávida cerca de 7 dias após a fecundação. É uma análise imunológica baseada na pesquisa de anticorpos monoclonais dirigidos contra aquela hormona, na urina. O limite de deteção para este teste é de 25mUI/ml de hCG, por isso o teste deve ser realizado com a primeira urina da manhã que se encontra mais concentrada, a partir do 1º dia de falta da menstruação. A determinação do resultado do

teste é simples e efetua-se pela observação visual: avalia-se o aparecimento ou não de uma banda na zona de controlo e na zona de teste (124).

A postura do farmacêutico, na entrega do resultado deverá ser sempre calma e neutra, procurando analisar o comportamento da utente e assim adaptar o seu aconselhamento. No decorrer do meu estágio apenas tive a oportunidade de observar o procedimento de um teste realizado nas instalações da farmácia, uma vez que a maioria das mulheres preferia fazer o teste em casa.

## 2.10.2. Programas de educação para a saúde

A Farmácia da Estação envolve-se em diversos projetos que visam a promoção da saúde pública e a prevenção da doença, nomeadamente da comunidade onde esta se insere.

Desta forma, efetua a **troca de seringas** que é um programa de saúde pública, resultante de uma parceria entre a Comissão Nacional de Luta Contra a Sida (CNLCS), sob a alçada do Ministério da Saúde (entidade responsável pelo programa) e a ANF (que faz a gestão do programa no terreno). O objetivo principal é prevenir a transmissão do VIH entre a população toxicodependente tanto por via hematológica (partilha de seringas) como sexual (não utilização do preservativo), bem como evitar o abandono de seringas usadas recolhendo-as para destruição. O programa consiste na recolha de seringas utilizadas pelos toxicodependentes e na entrega de duas seringas usadas estes recebem um *kit* composto por duas seringas estéreis, um preservativo, uma ampola de água bi-destilada, um filtro, dois toalhetes embebidos em álcool a 70% e informação sobre comportamentos de risco (125).

Efetua, também, a **recolha de radiografias** no âmbito da campanha anual levada a cabo pela Assistência Médica Internacional (AMI). As pessoas podem deixar as radiografias sem valor de diagnóstico nos sacos disponíveis na farmácia, que depois de recolhidas são recicladas e cada tonelada dá origem a cerca de 10Kg de prata, que posteriormente será vendida e cujo lucro reverte a favor da AMI para a prestação de serviços humanitários, não só em Portugal mas também nos países onde ocorrem catástrofes naturais (126).

Para além destas, a Farmácia da Estação desenvolve outras iniciativas pontuais como a visita a várias escolas da zona para falar dos riscos e cuidados em relação à proteção solar e higiene oral, bem como alguns rastreios (nutrição, podologia, por exemplo) nas instalações da farmácia.

## 2.10.3. Administração de medicamentos

A portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias, entre os quais se encontra a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, que deve ser realizada por farmacêuticos

habilitados com formação complementar específica, reconhecida pela OF, sobre administração de vacinas e suporte básico de vida, nomeadamente no tratamento de reação anafilática. Após a administração o farmacêutico deve registar os dados correspondentes ao utente (nome e a data de nascimento) e à vacina (nome, lote e via de administração utilizada) (127). Na Farmácia da Estação este serviço é assegurado pelos dois farmacêuticos, que possuem a formação específica.

#### **2.10.4. Terapêutica de substituição com metadona**

Produzida em laboratório, a metadona (cloridrato de metadona) é utilizada muitas vezes no tratamento dos toxicodependentes de heroína e outros opióides, uma vez que possui um efeito mais prolongado que a heroína e é tomada apenas uma vez ao dia (via oral) sem que a pessoa tenha sintomas de "ressaca".

A intervenção das farmácias nos programas de administração de metadona é uma contribuição vital para o dia-a-dia do doente já que lhe permite seguir o tratamento na sua área de residência ou atividade profissional, com benefício para a (re)integração social do indivíduo, enquanto membro da sociedade.

Os programas de substituição terapêutica com metadona nas farmácias devem-se ao protocolo de colaboração entre o Serviço de Prevenção e Tratamento da Toxicodependência (SPTT), a ANF e a OF.

As farmácias prestam não só um serviço de conveniência como de qualidade a estes doentes, sendo criada uma relação de confiança e simpatia com o farmacêutico, tendo este um papel importante e ativo na vida destes doentes (128).

Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar os procedimentos efetuados com uma pessoa integrada neste programa, que se deslocava diariamente à farmácia.

## 2.11. Preparação de medicamentos

O decreto-lei nº95/2004, de 22 de abril que regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados define medicamento manipulado como “*qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico*” (129). A preparação de manipulados é uma tarefa antiga das farmácias de oficina, mas tem-se notado uma diminuição do número de preparações efetuadas na farmácia devido ao forte desenvolvimento da indústria farmacêutica. Não obstante, apesar da panóplia de produtos e especialidades farmacêuticas existentes no mercado, torna-se fundamental o ajuste da terapêutica a situações específicas, sendo as especialidades farmacêuticas muitas vezes descondicionadas e incorporadas nos medicamentos manipulados. O decreto-lei referido anteriormente aprova esta situação nos seguintes casos:

- Medicamentos manipulados destinados a aplicação cutânea;
- Medicamentos manipulados preparados com vista à adequação de uma dose destinada a uso pediátrico;
- Medicamentos manipulados destinados a grupos de doentes em que as condições de administração ou de farmacocinética se encontrem alteradas (129).

É importante frisar que o farmacêutico, ao preparar um medicamento manipulado, deve assegurar-se da qualidade da preparação, observando para o efeito as “Boas Práticas de Fabrico de Manipulados” estabelecidas na portaria 594/2004, de 2 de junho (130). O farmacêutico deve ainda verificar a segurança do medicamento, no que concerne às doses da ou das substâncias ativas e à existência de interações que ponham em causa a ação do medicamento ou a segurança do doente.

O espaço reservado para preparação de manipulados é o **laboratório** que deve ser bem iluminado e ventilado, com a temperatura e humidade adequadas e com área suficiente para evitar contaminações nas preparações. A 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 (131).

Toda a **matéria-prima** usada na preparação de manipulados, isto é, “*toda a substância ativa ou não, qualquer que seja a sua origem, que é usada na produção de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça durante o processo*” deve cumprir as exigências da respetiva monografia presente nas farmacopeias e ser acompanhada pelo respetivo boletim de análise, existindo na farmácia, para cada uma, a ficha de movimentação em que se registam as quantidades que entram e saem (129).

As **receitas** de manipulados devem ter escrito, pelo médico prescriptor, o vocábulo “manipulado” e não ter mais nenhum medicamento prescrito para serem válidas.

A primeira tarefa a fazer antes da preparação dos manipulados é atribuir o número de lote ao medicamento seguido dos devidos cálculos para estar em conformidade com a receita médica ou farmacopeia.

Após terminar a preparação, o medicamento deve ser bem acondicionado em embalagem própria consoante a forma farmacêutica, estado físico e quantidade para que não se alterem as suas características. Para além disso, a embalagem deve possuir um rótulo que forneça toda a informação necessária ao doente, nomeadamente:

- a. Nome do doente;
- b. Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- c. Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- d. Prazo de utilização do medicamento preparado;
- e. Condições de conservação do medicamento preparado;
- f. Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), etc.;
- g. Via de administração;
- h. Posologia;
- i. Identificação da farmácia;
- j. Identificação do farmacêutico diretor técnico (129).

Todos os medicamentos manipulados têm que ser submetidos a um controlo de qualidade que consiste, no mínimo, na verificação das características organolépticas (129).

No que diz respeito ao cálculo do **preço** de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias, este é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e dos materiais de embalagem que está definida no n.º1 da portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Deste modo a equação 4 mostra como é efetuado o cálculo do PVP dos medicamentos manipulados (132).

$$PVP = (\text{valor honorários} + \text{valor matérias-primas} + \text{valor de materiais de embalagem}) \times 1,3 + IVA \quad (\text{Eq. 4})$$

O n.º 2 da referida portaria define que o cálculo dos honorários da preparação tem por base um fator (F), cujo valor é atualizado, automática e anualmente, na proporção do crescimento do índice de preços ao consumidor divulgado pelo INE para o ano anterior aquele a que respeita. O valor de F atual é de 4,57 euros. Este cálculo é também em função da natureza da forma farmacêutica correspondente ao produto acabado e da quantidade preparada estando descritos nos anexos da portaria referida.

Os valores das matérias-primas usadas na preparação dos manipulados são determinados com base no respetivo valor de aquisição (após dedução do IVA), o qual é multiplicado por um

fator, selecionado em cada caso e consoante a maior das unidades em que as matérias-primas foram usadas:

- Quilograma: 1,3
- Hectograma: 1,6
- Decagrama: 1,9
- Grama: 2,2
- Decigrama: 2,5
- Centigrama: 2,8

Em relação ao valor dos materiais de embalagem, este é calculado pelo valor de aquisição (após dedução do IVA) multiplicado pelo fator 1,2 (132).

Segundo o número 4 do artigo 2º do decreto-lei nº118/92, de 25 de junho, com a redação introduzida pelo decreto-lei nº90/2004, de 20 abril refere que *“os medicamentos manipulados participáveis constam da lista a aprovar anualmente por despacho do ministério da saúde, mediante proposta do conselho de administração do INFARMED, e são participados em 30% do seu preço”* (133).

A preparação de manipulados deve ser acompanhada pelo preenchimento da ficha de preparação do medicamento manipulado para que fique arquivada na farmácia a seguinte informação:

- a. Denominação do medicamento manipulado;
- b. Nome e morada do doente;
- c. Nome do prescriptor;
- d. Número de lote atribuído ao medicamento preparado;
- e. Composição do medicamento, indicando as matérias-primas e as respetivas quantidades usadas, bem como os números de lote;
- f. Descrição do modo de preparação;
- g. Registo dos resultados dos controlos efetuados;
- h. Descrição do acondicionamento;
- i. Rúbrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado para dispensa ao doente (130).

Para além disso, deve fazer-se o registo dos movimentos das matérias-primas, isto é, as quantidades utilizadas nas respetivas fichas de movimentação.

Na Farmácia da Estação apenas se preparam medicamentos manipulados pontualmente. No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de preparar a suspensão oral de trimetoprim a

1%, a solução alcoólica de ácido bórico à saturação e a pomada propriamente dita de Diprosone® com vaselina branca.

## 2.12. Contabilidade e gestão

Os farmacêuticos assumem um papel chave na área da saúde e precisam de estar munidos de ferramentas para enfrentar os desafios correspondentes a um setor em rápida mutação. Assim, para além das competências profissionais e científicas, o conhecimento em gestão é cada vez mais um elemento necessário na prática profissional do farmacêutico. De facto, a farmácia é também uma empresa e um espaço comercial que necessita de gerar capitais para se sustentar no mercado. Portanto, os farmacêuticos devem estar sensibilizados ao nível contabilístico, financeiro, fiscal, logístico, de recursos humanos e de *marketing* para responder acertadamente aos desafios sentidos no decorrer do seu desempenho profissional.

### 2.12.1. Gestão e formação contínua de recursos humanos

As farmácias são um segmento muito exposto e têm de estar adaptadas às novas exigências da sociedade de forma a apresentar serviços de excelência. Assim sendo, têm uma responsabilidade acrescida na gestão dos seus recursos humanos, que são a “cara” da farmácia.

Para a farmácia poder prestar um bom serviço e apresentar um fator de diferenciação relativamente à farmácia ao lado, não basta estar dotado de técnicas, ferramentas ou meios tecnológicos altamente avançados. Obviamente que também são relevantes, mas os recursos humanos é que fazem a diferença.

O diretor técnico, enquanto gestor da equipa, deve promover internamente o desenvolvimento dos seus recursos humanos e motivar e encorajar os seus colaboradores tentando conciliar os interesses individuais com os interesses da farmácia.

A farmácia dos dias de hoje apresenta uma complexidade organizacional crescente, levando a que o diretor técnico tenha de ser um verdadeiro líder, que consiga levar uma equipa a enfrentar com sucesso as mudanças do quotidiano, quer essas mudanças provenham de alterações económicas, políticas, sociais ou tecnológicas.

A formação contínua deve ser uma preocupação patente na postura de toda a equipa, e cada vez mais é necessária uma cultura de aprendizagem que permita o aperfeiçoamento profissional nas suas diversas vertentes (técnico, científico, ético e legal). No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de participar em três formações complementares: duas delas realizadas nas instalações da farmácia (uma sobre produtos de puericultura e outra sobre suplementos alimentares e laxantes) e a terceira realizada nas instalações da delegação norte da ANF, subordinada ao tema “Medicamentos genéricos vs medicamentos de marca - mitos e

realidades” com a presença do Bastonário da OF, Prof. Doutor Carlos Maurício Barbosa, do presidente da Generis®, Dr. Paulo Lilaia e do médico Prof. Doutor Vaz Carneiro.

## 2.12.2. Processamento de receituário e faturação

Aquando da cedência de medicamentos comparticipados, o sistema informático emite, mediante o organismo responsável pela comparticipação, um documento de faturação que é, na maior parte dos casos, impresso da parte de trás da receita médica. É atribuída a cada receita a identificação do lote a que pertence (número e série) e são sequenciadas de 1 a 30, por ordem de chegada, dentro do organismo e regime a que pertence.

O documento de faturação contém os seguintes dados:

- Identificação da Farmácia;
- Data;
- Código do operador;
- Organismo a que pertence;
- N.º. de lote e n.º da receita;
- Nome do medicamento, código, dosagem, forma farmacêutica e quantidade dispensada;
- Preço (PVP), comparticipação, preço a pagar pelo utente e preço de referência.

Após o processamento de uma receita no momento do atendimento ao balcão, esta vai ser conferida. No caso de serem encontradas incorreções, estas podem ainda ser corrigidas a nível informático, na área “*Gestão de Lotes por Faturar*”, quando se tratam de pequenos erros (por exemplo, erro no organismo). No caso de faltar qualquer outro elemento como a assinatura do médico ou a respetiva exceção para as receitas prescritas manualmente, tenta-se resolver o problema junto do médico, da instituição ou contactando o utente.

Depois de se agrupar as receitas por lotes (conjuntos de 30 receitas) dentro de cada organismo pode emitir-se o **Verbetes de Identificação do Lote**, que contém informação sobre as receitas desse lote:

- Nome da farmácia e código (n.º de código fornecido pelo INFARMED);
- Mês e ano a que respeita;
- Código-tipo e número sequencial do Lote, no total dos lotes entregues no mês;
- Quantidades de receitas;
- Importância total do Lote correspondente aos PVP;
- Importância total do Lote a pagar pelo Utente;
- Importância total do Lote

No final de cada mês a faturação é fechada e iniciam-se novos lotes.

Posteriormente é emitida a **Relação Resumo dos Lotes** para cada um dos organismos, que tem informações sobre todos os lotes que lhe pertencem. É emitida em triplicado e carimbada e tem a seguinte informação:

- Código tipo de Lote e seu número sequencial;
- Valor total dos PVP;
- Valor total a pagar pelos utentes;
- Valor total a pagar pela entidade participante.

No final emite-se ainda um outro documento: a **Fatura Mensal de Medicamentos**, em quadruplicado que contém:

- Número da fatura mês-ano a que se refere;
- Identificação da farmácia (nome e código);
- Morada, localidade e código postal;
- Número fiscal de contribuinte;
- Data de emissão e assinatura;
- Total do n.º de lotes;
- Total dos PVP;
- Total do encargo dos utentes;
- Total do encargo da entidade.

Desde março de 2010 a farmácia já não envia o receituário diretamente para a ARS, mas sim para a Administração Central do Sistema de Saúde - Centro de Conferência de Faturas (ACSS-CCF). Esta entidade, sediada na Maia, tem por função conferir faturas e apurar os montantes a pagar e para a qual deve ser enviada toda a documentação necessária até ao dia 10 do mês seguinte: fatura, relação resumo dos lotes, verbetes de identificação de lotes e receitas médicas do SNS do mês anterior. No dia 11 do próprio mês o CCF emite e envia à farmácia, um comprovativo da receção da faturação do mês anterior e a farmácia recebe um documento certificativo com o valor monetário das participações do SNS que irá ser posteriormente enviado à ANF para que proceda ao pagamento do valor correspondente à participação em causa.

O receituário dos restantes organismos e respetiva documentação é enviado até ao dia 10 de cada mês à ANF. Esta, por sua vez, envia o receituário, a relação resumo de lotes e as faturas mensais aos respetivos organismos. Cada organismo paga à ANF, que paga depois às farmácias, funcionando assim como intermediário entre as farmácias e os organismos com os quais estabeleceu acordos.

Sempre que no decurso da conferência das receitas sejam detetadas falhas no cumprimento das exigências estabelecidas pelos organismos participantes, imputáveis à farmácia, o

centro de conferência de faturas devolverá à farmácia a(s) receita(s) em situação irregular, acompanhada(s) da justificação da sua devolução. Nesta situação, o organismo em causa não paga o respetivo valor de comparticipação. No entanto, uma vez regularizada a situação, a(s) receita(s) pode(m) se incluída(s) no receituário do mês seguinte. A farmácia tem que emitir em triplicado uma nota de crédito relativamente ao valor do receituário devolvido pelo CCF, assegurando, assim, a receção do montante relativo à comparticipação.

### **2.12.3. Aspetos fiscais**

A Farmácia da Estação está definida como empresa em nome individual estando por isso sujeita ao pagamento de IVA e IRC. O IVA (Imposto sobre o Valor Acrescentado) incide sobre aquisições, transações de bens ou serviços mas também sobre prestação de serviços. Assim, a farmácia, como qualquer contribuinte, tem de pagar ou ser reembolsada quanto ao montante relativo ao IVA apurado. Este valor corresponde à subtração ao IVA liquidado (valor relativo ao montante gerado decorrente da atividade, que a farmácia recebe dos utentes) do IVA dedutível (valor relativo aos pagamentos efetuados a terceiros, como fornecedores e laboratórios).

O IRC (Imposto de Rendimento de Pessoas Coletivas) incide sobre o lucro gerado nas sociedades residentes em Portugal e que exerçam a sua atividade em território nacional, como é o caso.

Está ainda sujeita ao pagamento da segurança social que incide sobre o valor dos salários de todos os funcionários da farmácia.

### **2.12.4. Gestão da qualidade**

A implementação do Sistema de Gestão de Qualidade para as Farmácias (SGQF) promovido pela Ordem dos Farmacêuticos em colaboração com a ANF visa melhorar a qualidade da prestação de serviços e cuidados de saúde, assim como melhorar continuamente o seu desempenho. Pretende desta forma, satisfazer as necessidades e expectativas dos doentes/utentes, dos profissionais de saúde e da comunidade em geral, em conformidade com os princípios de gestão de qualidade, a NP ISO EN 9001, o manual de BPF e a legislação aplicável ao setor farmacêutico. A Farmácia da Estação já iniciou este processo e já implementou parte dos procedimentos.

## 2.13. Conclusão

A realização do estágio foi, sem dúvida, um importante e determinante complemento de toda a formação adquirida ao longo dos anos curriculares: a teoria dá lugar à prática e é aqui que se aprende o que é ser farmacêutico de oficina.

De facto o farmacêutico é um elo importante no sistema de saúde e as pessoas depositam em nós a sua total confiança, sendo grande o esforço diário para fazer com que as suas expectativas sejam correspondidas. Para além disso, a atividade que desenvolve no âmbito da saúde pública, a preocupação na qualidade dos serviços prestados, o contacto personalizado e disponibilidade dos colaboradores para os utentes fazem da farmácia um local de excelência.

Penso que os objetivos foram cumpridos e que consegui ter contacto com todas as áreas, desde o aprovisionamento/armazenamento, preparação, aconselhamento e dispensa de medicamentos, bem como procedimentos de faturação e gestão.

O sentimento que fica é que o estágio foi curto para abraçar tanto que havia para aprender. Fica a consciência de que ainda há um longo caminho a percorrer, que a aprendizagem é para toda a vida, que as dúvidas e os pontos de interrogação vão continuar a ser uma constante (porque cada dia é um dia diferente e todos os dias se aprende uma coisa nova), mas só estes vão possibilitar a minha evolução e permitir o meu crescimento enquanto profissional e enquanto pessoa. É isto que torna a profissão farmacêutica tão desafiante!

## Bibliografia<sup>2</sup>

1. Kesson AM. Respiratory virus infections. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8:240-8.
2. Paranhos-Baccalà G, Komurian-Pradela F, Richardb N, Vernet G, Linac B, Floret D. Mixed Respiratory Virus Infections. *J Clin Virol.* 2008;43:407-10.
3. Miyao CR, Gilio AE, Vieira S, Hein N, Pahl MMC, Betta SL, et al. Infecções virais em crianças internadas por doença aguda do trato respiratório inferior. *J Pediatr (Rio J).* 1999;75:334-44.
4. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children - a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11:39-45.
5. Thomazelli LM, Vieira S, Leal AL, Sousa TS, Oliveira DBL, Golono MA, et al. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in Southeast Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5):422-8.
6. Cilla G, On E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in Community-Acquired Pneumonia in Children Aged Less Than 3 Years Old: High Rate of Viral Coinfection. *J Med Virol.* 2008;80:1843-9.
7. McConnochie MK. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child.* 1983;137:11-3.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Bronchiolitis in children - A national clinical guideline Edinburgh: 2006 Online, disponível em <http://www.signacuk/pdf/sign91pdf>, acessado a 27 de junho de 2012.
9. Gouveia R, Saianda A, Vieira M, Mendes L, Nunes T, Lobo L, et al. Bronquiolite aguda: poucas indicações para a utilização de exames complementares de diagnóstico. *Acta Pediatr Port.* 2010;41(2):69-74.
10. Simões Eric A F, Xavier Carbonell-Estrany, John R Fullarton, Johannes G Liese, Jose Figueras-Aloy, Gunther Doering, et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP study. *Respir Res.* 2008;9(78).
11. Nair H, Verma VR, Theodoratou E, Zgaga L, Huda T, Simões EA, et al. An evaluation of the emerging interventions against Respiratory Syncytial Virus (RSV) - associated acute lower respiratory infections in children. *BMC Public Health.* 2011;11(Suppl 3).
12. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology.* 5 ed. Elsevier, editor.; 2006.
13. Morris DJ, Cooper RJ, Barr T, Bailey AS. Polymerase Chain Reaction for Rapid Diagnosis of Respiratory Adenovirus Infection. *J Infect* 1996;32:113-7.
14. Rocholl C, Gerber K, Daly J, Pavia AT, Byington CL. Adenoviral Infections in Children: The Impact of Rapid Diagnosis. *Pediatrics.* 2004;113(1):51-6.
15. Schomacker H, Schaap-Nutt A, Collins PL, Schmidt AC. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses. *Curr Opin Virol.* 2012;2:294-9.

---

<sup>2</sup> Referenciação bibliográfica segundo a norma de Vancouver.

16. Kaiser L, Couch RB, Galasso GJ, Glezen WP, Webster RG, Wright PF, et al. First International Symposium on Influenza and Other Respiratory Viruses: summary and overview Kapalua, Maui, Hawaii, December 4-6, 1998. *Antiviral Res.* 1999;42:149-76.
17. Hamelin M-È, Abed Y, Boivin G. Human Metapneumovirus: A New Player among Respiratory Viruses. *Clin Infect Dis.* 2004;38:983-90.
18. Silva LA, Spilki FR, Riccetto AGL, Baracat ECE, Arns CW. Human Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus. *Rev HCPA.* 2009;29(2):139-46.
19. Hoogen BGVD, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(1):25-32.
20. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human Metapneumovirus and Lower Respiratory Tract Disease in Otherwise Healthy Infants and Children. *N Engl J Med.* 2004;350(5):443-50.
21. Fattouh AM, Yasmeen A Mansi, Mervat G El-anany, Amany A El-kholy, El-karakasy HM. Acute lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus in a group of Egyptian children under 5 years of age. *Ital J Pediatr.* 2011;37(14).
22. Mufson MA, Orvell C, Rafnar B, Norrby E. Two Distinct Subtypes of Human Respiratory Syncytial Virus. *J gen Virol.* 1985;66:2111-24.
23. Empey KM, Jr. RSP, Kolls JK. Pharmacologic Advances in the Treatment and Prevention of Respiratory Syncytial Virus. *Clin Infect Dis.* 2010;50(9):1258-67.
24. Wertz GW, Moudy RM. Antigenic and genetic variation in human respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(1):19-24.
25. Freymuth F, PetitJean J, Pothier P, Brouard J, Norrby E. Prevalence of Respiratory Syncytial Virus Subgroups A and B in France from 1982 to 1990. *J Clin Microbiol.* 1991;29(3):653-5.
26. Martinello RA, Chen MD, Weibel C, Kahn JS. Correlation between Respiratory Syncytial Virus Genotype and Severity of Illness. *J Infect Dis.* 2002;186:839-42.
27. Lamarão LM, Ramos FL, Mello WAd, Santos MC, Barbagelata LS, Justino MCA, et al. Prevalence and clinical features of respiratory syncytial virus in children hospitalized for community-acquired pneumonia in northern Brazil. *BMC Infect Dis.* 2012;12:119.
28. Papadopoulos NG, Gourgiotis D, Javadyan A, Bossios A, Kallergi K, Psarras S, et al. Does respiratory syncytial virus subtype influences the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants? *Respir Med.* 2004;98:879-82.
29. Mora D, Alfaro W, Taylor L, Hun L. Determinación de subtipos del virus respiratorio sincicial en muestras positivas por el virus, aisladas en el Hospital Nacional de Niños. *Acta méd costarric.* 2011;53(1):20-5.
30. Lanari M, Giovannini M, Giuffré L, Marini A, Rondini G, Rossi GA, et al. Prevalence of Respiratory Syncytial Virus Infection in Italian Infants Hospitalized for Acute Lower Respiratory Tract Infections, and Association Between Respiratory Syncytial Virus Infection Risk Factors and Disease Severity. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33:458-65.
31. Mufson MA, Belshe RB, Orvell C, Norrby E. Subgroup Characteristics of Respiratory Syncytial Virus Strains Recovered from Children with Two Consecutive Infections. *J Clin Microbiol.* 1987;25(8):1535-9.

32. Crowcroft N, Cutts F, Zambon M. Respiratory syncytial virus: an underestimated cause of respiratory infection, with prospects for a vaccine. *Commun Dis Public Health*. 1999;2:234-41.
33. Polak MJ. Respiratory Syncytial Virus (RSV): Overview, Treatment, and Prevention Strategies. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2004;4(1):15-23.
34. Medici MC, Arcangeletti MC, Merolla R, Chezzi C. Incidence of respiratory syncytial virus infection in infants and young children referred to the emergency departments for lower respiratory tract diseases in Italy. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 2004;75:26-33.
35. Jackson DJ, Lemanske RF. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(4):513-22.
36. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy and Asthma and Allergy at Age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:137-41.
37. Kneyber M, Steyerberg E, Groot Rd, Moll H. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr*. 2000;89:654-60.
38. Lorente F, Laffond E, Moreno E, Dávila I. Infección vírica y asma: mecanismos inmunológicos. *Allergol et Immunopathol*. 2001;29(3):126-51.
39. Valdivia A, Savón C, Chacón D, Sarmiento L, Morier L, Otero A, et al. Analysis of Respiratory Syncytial Virus in Clinical Samples by Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Restriction Mapping. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1997;92(3):389-93.
40. Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria Normas de prescrição do anticorpo monoclonal anti-vírus sincicial respiratório (palivizumab) Online, disponível em <http://www.spppt>, acessado a 3 de julho de 2012.
41. Aliyu AM, Ahmad AA, Rogo LD, Sale J, Idris HW. Biology of human respiratory syncytial virus: a review. *Bajopas*. 2010;3(1):147-55.
42. Leecaster M, Gesteland P, Greene T, Walton N, Gundlapalli A, Rolfs R, et al. Modeling the variations in pediatric respiratory syncytial virus seasonal epidemics. *BMC Infect Dis*. 2011;11:105.
43. Jung JW. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: global data and interim results of Korean RSV-CHD survey. *Korean J Pediatr*. 2011;54(5):192-6.
44. Franco J, Costa C, Queiroz AM, Alves AD, Virella D, Jorge A. Estimativa da eficiência do uso de palivizumab na prevenção de hospitalizações por infecção por vírus sincicial respiratório numa coorte de prematuros. *Acta Pediatr Port*. 2006;37(1):15-22.
45. Paula NT, Carneiro BM, Yokosawa J, Freitas GRO, Oliveira TFdM, Costa LF, et al. Human rhinovirus in the lower respiratory tract infections of young children and the possible involvement of a secondary respiratory viral agent. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(3):316-21.
46. Bastien N, Robinson JL, Tse A, Lee BE, Hart L, Li Y. Human Coronavirus NL-63 Infections in Children: a 1-Year Study. *J Clin Microbiol*. 2005;43(9):4567-73.

47. Leung TF, Li CY, Lam WY, Wong GWK, Cheuk E, Ip M, et al. Epidemiology and Clinical Presentations of Human Coronavirus NL63 Infections in Hong Kong Children. *J Clin Microbiol.* 2009;47(11):3486-92.
48. García-García M, Rey C, Sánchez F, Alvarez M, González A, Pérez-Breña P, et al. Human bocavirus infections in Spanish 0-14 years-old: clinical and epidemiological characteristics of an emerging respiratory virus. *An Pediatr (Barc).* 2007;67(3):212-9.
49. Bastien N, Chui N, Robinson J, Lee B, Dust K, Hart L, et al. Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year-study. *J Clin Microbiol.* 2007;45(2):610-3.
50. Schildgen O, Muller A, Allander T, Mackay I, Volz S, Kupfer B, et al. Human Bocavirus: Passenger or Pathogen in Acute Respiratory Tract Infections? *Clin Microbiol Rev.* 2008 21(2):291-304.
51. KEHL SC, HENRICKSON KJ, HUA W, FAN J. Evaluation of the Hexaplex Assay for Detection of Respiratory Viruses in Children. *J Clin Microbiol.* 2;39(5).
52. Byington CL, Castillo H, Gerber K, Daly JA, Brimley LA, Adams S, et al. The Effect of Rapid Respiratory Viral Diagnostic Testing on Antibiotic Use in a Children's Hospital Arch *Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:1230-4.
53. Woo P, Chiu SS, Seto W-H, Peiris M. Cost-Effectiveness of Rapid Diagnosis of Viral Respiratory Tract Infections in Pediatric Patients. *J Clin Microbiol.* 1997;35(6):1579-81.
54. Halonen P, Herholzer J, Ziegler T. Advances in the diagnosis of respiratory virus infections. *Clin Diagn Virol.* 1996;5:91-100.
55. Instituto Superior Técnico Fundamentos da técnica de PCR Lisboa: 2005 Online, disponível em <http://www-escolapt/topicoasp?id=339>, acessado a 24 de junho de 2012.
56. Mackay IM, Arden KE, Nitsche A. Real-time PCR in virology. *Nucleic Acids Research.* 2002;30(6):1292-305.
57. Leruez-Ville M. Diagnostic virologique des infections respiratoires. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique.* 2006;46:538-42.
58. McClatchey KD. *Clinical Laboratory Medicine.* 2 ed.
59. Stockton J, Ellis JS, Saville M, Clewley JP, Zambon MC. Multiplex PCR for Typing and Subtyping Influenza and Respiratory Syncytial Viruses. *J Clin Microbiol.* 1998;36(10):2990-5.
60. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical Methods in Medical Research* 4ed. Oxford: Blackwell Science; 2002.
61. Kramer MS, Feinstein AR. Clinical biostatistics. The biostatistics of concordance. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;29(1).
62. Sasseti L. Urgências no Ambulatório em Idade Pediátrica. In: Saúde DG, editor. Lisboa; 2005.
63. Rodrigues F, Alves MC, Lemos L. Bronquiolites em Unidade de Internamento de Curta Duração: a orientação terapêutica na prática clínica. *Acta Pediatr Port.* 2007;38(5):183-6.
64. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Clinical practice guideline. *Pediatrics* 2006;118:1774.

65. Amador A, Sequeira J. Bronquiolite Aguda. In: Amaral JMV, editor. Tratado de Clínica Pediátrica: Abbott Lda.; 2010. p. 458-66.
66. Christakis D, Cowan C, Garrison M, Molteni R, Marcuse E, Zerr D. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2005;115(4):878-84.
67. Willson D, Horn S, Hendley J, Smout R, Gassaway J. Effect of practice variation on resource utilization in infants hospitalized for viral lower respiratory illness. *Pediatrics* 2001;108(4):851-5.
68. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DAO, Durigon EL, Torok TJ, Anderson LJ, et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus in hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 2001;43(3):125-31.
69. Pierangeli A, Gentile M, Marco PD, Pagnotti P, Scagnolari C, Trombetti S, et al. Detection and Typing by Molecular Techniques of Respiratory Viruses in Children Hospitalized for Acute Respiratory Infection in Rome, Italy. *J Med Virol*. 2007;79:463-8.
70. Fodha I, Vabret A, Ghedira L, Seboui H, Chouchane S, Dewar J, et al. Respiratory Syncytial Virus Infections in Hospitalized Infants: Association Between Viral Load, Virus Subgroup, and Disease Severity. *J Med Virol*. 2007;79:1951-8.
71. Freymuth F. Virus syncytial respiratoire et virus para-influenza humains : épidémiologie. *EMC-Pédiatrie*. 2004;1:2-11.
72. Pechirra P, Gonçalves P, Conde P, João I, Nunes B. Vigilância epidemiológica da gripe em Portugal. *Boletim Epidemiológico do INSA*. 2012;1(2).
73. Freymuth F, Vabret A, Galateau-Salle F, Ferey J, Eugene G, Petitjean J, et al. Detection of respiratory syncytial virus, parainfluenzavirus 3, adenovirus and rhinovirus sequences in respiratory tract of infants by polymerase chain reaction and hybridization. *Clin Diagn Virol*. 1997;8:31-40.
74. Sociedade Portuguesa de Pediatria. Online, disponível em <http://www.spp.pt/conteudos/default.asp?ID=161>, acedido a 9 de agosto de 2012.
75. Oliveira T, Freitas G, Ribeiro L, Yokosawa J, Siqueira M, Portes S, et al. Prevalence and clinical aspects of respiratory syncytial virus A and B groups in children seen at Hospital de Clínicas of Uberlândia, MG, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103(5):417-22.
76. Thomas E, Margach MJ, Orvell C, Morrison B, Wilson E. Respiratory Syncytial Virus Subgroup B Dominance during One Winter Season between 1987 and 1992 in Vancouver, Canada. *J Clin Microbiol*. 1994;32(1):238-42.
77. Medici MC, Arcangeletti MC, Rossi GA, Lanari M, Merolla R, Papparatti UDL, et al. Four year incidence of Respiratory Syncytial Virus infection in infants and young children referred to emergency departments for lower respiratory tract diseases in Italy: the "Osservatorio VRS" Study (2000-2004). *New Microbiol*. 2006;29:35-43.
78. Zhang Z-y, Du L-n, Chen X, Zhao Y, Liu E-m, Yang X-q, et al. Genetic Variability of Respiratory Syncytial Viruses (RSV) Prevalent in Southwestern China from 2006 to 2009: Emergence of Subgroup B and A RSV as Dominant Strains. *J Clin Microbiol*. 2010;48(4):1201-7.
79. Boletim climatológico sazonal do Instituto de Meteorologia. Online, disponível em [http://www.meteo.pt/export/sites/default/bin/docs/tecnicos/boletim.clima/bms\\_inv2011\\_s\\_z\\_co\\_pt.pdf](http://www.meteo.pt/export/sites/default/bin/docs/tecnicos/boletim.clima/bms_inv2011_s_z_co_pt.pdf), acedido a 12 de setembro de 2012.

80. Riccetto AGL, Silva LHAd, Spilki FR, Morcillo AM, Clarice, Arns W, et al. Genotypes and Clinical Data of Respiratory Syncytial Virus and Metapneumovirus in Brazilian Infants: A New Perspective. *Braz Jour Infect Dis.* 2009;13(1):35-9.
81. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of Respiratory Syncytial Virus Infection Is Related to Virus Strain. *J Infect Dis.* 1997;175:814-20.
82. Savón C, Goyenechea A, Valdés O, Aguilar J, González G, Palerm L, et al. Respiratory Syncytial Virus Group A and B Genotypes and Disease Severity among Cuban Children. *Arch Med Res.* 2006;37:543-7.
83. Sullender WM. Respiratory Syncytial Virus Genetic and Antigenic Diversity. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(1):1-15.
84. Fletcher JN, Smyth RL, Thomas HM, Ashby D, Hart CA. Respiratory syncytial virus genotypes and disease severity among children in hospital. *Arch Dis Child.* 1997;77:508-11.
85. Dannert S, Chandler LJ. Comparison of BD Directigen™ EZ RSV and Remel X/pect™ RSV Rapid Chromatographic Immunoassays to Direct Immunofluorescence for Detection of Respiratory Syncytial Virus in Pediatric Patients. *Clinical Virology Symposium; 2006.* 2006.
86. Bélaç S, Thorén P. Molecular diagnosis of animal diseases: some experiences over the past decade. *Expert Rev Mol Diag.* 2001;1(4):434-43.
87. Hakhverdyan M, Hagglund S, Larsen L, Bélaç S. Evaluation of a single-tube fluorogenic RT-PCR assay for detection of bovine respiratory syncytial virus in clinical samples. *J Virol Methods.* 2004;123:195-202.
88. Escola de Pós-graduação em Saúde e Gestão Curso de Pós-Graduação em Gestão de Farmácia - brochura de apresentação Lisboa: 2012 Online, disponível em <http://www.escolasaudefgestaopt>, acessado a 23 de maio de 2012.
89. Ordem dos Farmacêuticos Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF) Conselho Nacional da Qualidade, 3ª edição Lisboa: 2009 Online, disponível em <http://www.ordemfarmaceuticospt>, acessado a 19 de Março de 2012.
90. Freguesia de Nine Online, disponível em <http://www.freg-ninept>, acessado a 16 de maio de 2012.
91. Portugal Decreto-lei nº 7/2011, de 10 de janeiro Dispõe que a abertura de farmácias se pode fazer vinte e quatro horas por dia, sete dias por semana, em articulação com o regime de turnos.
92. Portugal Decreto-lei nº 307/2007, de 31 de agosto Regime jurídico das farmácias de oficina.
93. Portugal 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.
94. Portugal Decreto-lei nº 176/2006, de 30 de agosto Estatuto do medicamento.
95. Portugal Despacho nº 21 844/2004, de 12 de outubro Homologa a classificação farmacoterapêutica de medicamentos.
96. Portugal Decreto-lei nº 15/93, de 22 de janeiro Estabelece o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.

97. Portugal Decreto-lei nº 189/2008, de 24 de setembro Estabelece o regime jurídico dos Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal (PCHC).
98. Portugal Decreto-lei nº227/99, de 22 de junho Estabelece o regime jurídico aplicável aos géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial.
99. Portugal Decreto-lei nº 145/2009, de 17 de junho Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios e define os fins para que podem ser utilizados.
100. Portugal Decreto-lei nº 148/2008, de 29 de julho Regime jurídico a que obedece a AIM e as suas alterações e renovações, o fabrico, a importação, exportação, a distribuição, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância, a detenção ou posse e a utilização de medicamentos veterinários, incluindo, designadamente, as pré-misturas medicamentosas, os medicamentos veterinários imunológicos, homeopáticos e à base de plantas e os gases medicinais.
101. Ministério da Saúde 3º Protocolo de colaboração no âmbito da diabetes.
102. Ordem dos Farmacêuticos Farmácia Comunitária Online, disponível em <http://wwwordemfarmaceuticospt> , acedido a 13 de abril de 2012.
103. Ordem dos Farmacêuticos Código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos Online, disponível em <http://wwwceicpt>, acedido a 5 de maio de 2012.
104. World Health Organization Rational use of medicines Online, disponível em [http://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/en/](http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/), acedido a 22 de março de 2012.
105. Mendes Z, Martins AP, Miranda AdC, Soares MA, Ferreira AP, Nogueira A. Prevalência da automedicação na população urbana portuguesa. Rev Bras Cien Farm. 2004;40(1):21-5.
106. Universidade Fernando Pessoa Avaliação das intoxicações medicamentosas em Portugal Online, disponível em <http://bdigitalufp.pt/bitstream/10284/936/2/94-110pdf>, acedido a 13 de março de 2012.
107. Associação Nacional das Farmácias Análise especializada “Política do medicamento, dispositivos médicos e avaliação de tecnologias em saúde” Online, disponível em <http://pnsdgspt/files/2011/03/ANF1pdf>, acedido a 13 de março de 2012.
108. Jornal de Notícias Erro de medicação mata 7000 portugueses/ano Online, disponível em <http://www.jn.pt/>, acedido a 13 de março de 2012.
109. Online, disponível em <http://peledepessegowordpress.com/tag/rimel/>, acedido a 6 de junho de 2012.
110. Online, disponível em <http://www.valormedpt/>, acedido a 8 de junho de 2012.
111. INFARMED Farmacovigilância Online, disponível em <http://www.infarmedpt>, acedido a 14 de maio de 2012.
112. Santos H, Iglésias P, Fernández-Llimós F, Faus MJ, Rodrigues LM. Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados com medicamentos. Acta Med Port. 2004;17:59-66.
113. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on documenting pharmaceutical care in patient medical records. . Am J Health-Syst Pharm. 2003;60:705-7.

114. Portugal Portaria nº 137-A/2012, de 11 de maio Regulamenta a lei nº11/2012 de 8 de março que obriga a prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI).
115. Portugal Decreto-lei nº 106-A/2010, de 1 de outubro Adota medidas mais justas no acesso aos medicamentos, combate à fraude e ao abuso na comparticipação de medicamentos e de racionalização da política do medicamento no âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS).
116. Portugal Portaria nº 924-A/2010, de 17 de setembro Estabelece os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos que integram os diferentes escalões de comparticipação.
117. Portugal Despacho nº 17690, de 10 de agosto de 2007 Define automedicação e estabelece as situações passíveis de automedicação.
118. Portugal Portaria nº 1138/2008, de 10 de outubro Aprova o modelo da receita médico-veterinária normalizada.
119. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcântara P, Ramalinho V, Carmona J. Prevalência, Conhecimento, Tratamento e Controlo da Hipertensão em Portugal. Estudo PAP. Rev Port Cardiol. 2007;26(1):21-39.
120. Wells B, DiPiro J. Pharmacotherapy Handbook. 7th ed. Inc. MH, editor. New York; 2008.
121. Guidelines for the management of arterial Hypertension European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J 2007 (28): 1462-1536.
122. 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 National Cholesterol Education Program (NECP) 2004 Executive Summary.
123. World Health Organization Obesity and overweight Online, disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, acessado a 10 de junho de 2012.
124. Teste de Gravidez Axaclear [bula] EUA: Axaclear; 2004.
125. Associação Nacional das Farmácias Programa Nacional de Troca de Seringas Online, disponível em <http://docbwebidpt:81/multimedia/pdfs/seringaspdf>, acessado a 2 de maio de 2012.
126. Assistência Médica Internacional (AMI) Reciclagem de Radiografias Online, disponível em <http://www.amiorgpt>, acessado a 2 de junho de 2012.
127. Portugal Portaria nº 1429/2007, de 2 de novembro Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias.
128. Associação Nacional das Farmácias A Intervenção das Farmácias no Tratamento das Toxicodependências - Programas Terapêuticos de Administração de Metadona, Buprenorfina e Naltrexona Online, disponível <http://www.afplporg>, acessado a 2 de junho de 2012.
129. Portugal Decreto-lei nº95/2004, de 22 de abril Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.
130. Portugal Portaria nº 594/2004, de 2 de junho Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar.

131. Portugal 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.

132. Portugal Portaria nº 769/2004, de 1 de julho Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.

133. Portugal Decreto-lei nº118/92, de 25 de junho Regime de comparticipação do estado no preço dos medicamentos.