



**UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR**  
Ciências da Saúde

**Análise da Monitorização Farmacocinética da  
Gentamicina nos Serviços Farmacêuticos do CHCB  
Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia  
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

**Paulo Ricardo Machado Magalhães**

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

Orientador: Prof. Doutor Gilberto Alves  
Co-orientador: Prof.<sup>a</sup> Idalina Freire

**Covilhã, Junho de 2012**



# Agradecimentos

*Ao Professor Doutor Gilberto Alves, por ter aceite a orientação deste meu trabalho, quero expressar o meu profundo agradecimento e admiração. O seu rigor e empenho constante, a sua competência técnico-científica, a recetividade permanente, são valores que espelham o seu carácter, e que eu retenho como fatores chave e orientadores para o meu futuro. Mais do que um Mestre, foi um amigo que demonstrou um apoio absoluto ao longo desta etapa,*

*À Professora Idalina Freire, pela generosidade e disponibilidade permanente, tal como pelo conhecimento e crítica construtiva que fizeram crescer este trabalho,*

*Aos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, na pessoa do seu diretor, Dra. Olimpia Fonseca, pelas facilidades concedidas na realização deste estudo, bem como pela excelente orientação do estágio em Farmácia Hospitalar. A toda a equipa, pelo companheirismo, união, amizade e conhecimentos transmitidos,*

*Ao Dr. Jacinto Campos e à Farmácia da Alameda, pela qualidade, confiança e experiência profissional que me transmitiram, assim como por todo o apoio prestado,*

*À minha família, por todos os valores que me transmitiram, pela motivação constante, pelo amor com que me preenchem, pela força e presença nos momentos difíceis,*

*À Sofia, pela presença contínua, pela paciência interminável, por todo o carinho e amizade que me pauta diariamente, pelos momentos determinantes que me fizeram progredir, pela capacidade impulsionadora e espírito crítico, por todo o seu contributo, pela pessoa admirável que é,*

*A todos os que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, um muito obrigado!*



# Resumo

A saúde da população é fundamental para a felicidade e o bem-estar de todos os indivíduos, sendo os medicamentos parte essencial e crítica dos serviços de saúde em todas as sociedades e culturas. O farmacêutico é o elemento de articulação entre a medicina e a Humanidade, desempenhando atividades nas diferentes áreas do circuito do medicamento.

No contexto da experiência profissionalizante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, o presente trabalho encontra-se dividido em três componentes, entre as quais: o projeto de investigação de mestrado intitulado “Análise da Monitorização Farmacocinética da Gentamicina nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB)”, o relatório de estágio em Farmácia Hospitalar e o relatório de estágio em Farmácia Comunitária.

No que concerne ao projeto de investigação de mestrado, a monitorização de concentrações séricas de fármacos é uma das intervenções assistenciais que tem vindo a ser desenvolvida pelo farmacêutico hospitalar, no âmbito da sua atividade clínica. A consideração de critérios farmacocinéticos na elaboração de regimes posológicos contribui significativamente para uma melhoria da eficácia e segurança dos tratamentos farmacológicos, promovendo uma utilização mais racional do medicamento. Para além do carácter assistencial, um serviço de farmacocinética clínica deve envolver-se ativamente numa vertente de investigação e didática, sendo que todos os dados gerados da atividade de monitorização constituem uma base para análise posterior. Neste sentido, a investigação de cariz retrospectivo que foi levada a cabo pretendeu caracterizar a monitorização farmacocinética da gentamicina realizada nos Serviços Farmacêuticos do CHCB, durante os últimos cinco anos. A interceção dos dados resultantes da monitorização com a história clínica dos doentes permitiu avaliar a influência de diferentes variáveis no perfil farmacocinético e na uniformização posológica da gentamicina, bem como o grupo de doentes que beneficiam com esta intervenção.

Ao nível da experiência profissional em Farmácia Hospitalar, o relatório de estágio pretendeu refletir sobre a estrutura e metodologia dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, assim como sobre as competências técnico-científicas do farmacêutico integrado nas equipas multidisciplinares de saúde. Durante o período de estágio pude contactar com as diferentes áreas de atuação do farmacêutico hospitalar, entre as quais: a farmacotecnia, a gestão e a logística dos Serviços Farmacêuticos, os diferentes circuitos de distribuição, a farmácia clínica, os ensaios clínicos e as comissões de apoio técnico. Esta experiência levou-me a concluir que o farmacêutico hospitalar, enquanto especialista e gestor da terapêutica medicamentosa, destaca-se como uma mais-valia em todo o circuito do medicamento providenciado pelas instituições hospitalares, cumprindo cada vez mais com as exigências que lhe são propostas.

Por fim, a Farmácia Comunitária é uma unidade de Saúde onde são prestados serviços de intervenção farmacêutica com elevada diferenciação técnico-científica e de âmbito extremamente diversificado, indo ao encontro das necessidades dos doentes e da população. Esta é, sem dúvida, uma das portas de entrada no Sistema de Saúde, dada a sua acessibilidade e posição privilegiada face à sociedade. Nesta vertente, também este relatório visou descrever o âmbito profissional do farmacêutico comunitário e as atividades realizadas ao longo do estágio.

## **Palavras-chave**

Farmacêutico, Monitorização Farmacocinética, Gentamicina, Farmácia Clínica, Farmácia Hospitalar, Farmácia Comunitária.

# Abstract

The population health is essential for the happiness and well-being of all the individuals, being the medicine the main and critical share of health services in all societies and cultures. The chemist is the element of joint between medicine and Humanity, playing activities in the different areas of the medicine circuit.

In the context of professional experience in the Master's degree integrated in Pharmaceutical Sciences from Beira Interior University, the present work is divided in three components, which are: the master's degree research project named "Analysis of the Gentamicin Pharmacokinetic Monitoring in the Pharmaceutical Services of the Hospital Cova da Beira (CHCB)", the traineeship report in Hospital Pharmacy and the traineeship report in Communitarian Pharmacy.

With respect to master's degree research project, the drugs monitoring of serum is one of the care interventions which has been developed by the hospital chemist, in the scope of his clinical activity. The consideration of pharmacokinetic criterions in the development of dosing regiments significantly contributes to improving the effectiveness and safety of pharmacological treatments, promoting a more rational use of medication. Beyond the assisting character, a clinical pharmacokinetic service should be actively involved in a trend of research and teaching, and all data generated from monitoring activity form a foundation for later review. In this sense, the retrospective nature of research that was carried out intended to characterize the gentamicin pharmacokinetic monitoring performed in the Pharmaceutical services in CHCB, during the last five years. The intersection of data resulting from the monitoring with the clinical history of patients allow assessment of the influence of different variables on the pharmacokinetic profile and on the standardization of gentamicin dosage, well as the group of patients who benefit from this intervention.

In terms of the professional experience in Hospital Pharmacy, the traineeship report intended to reflect about the structure and methodology of the Hospital Pharmaceutical Services, and also about the technical and scientific skills of the chemist integrated into multidisciplinary health teams. During the traineeship period I could contact with the different areas of the hospital chemist, including: the Pharmacotechnics, management and logistics of Pharmaceutical Services, the different distribution channels, the clinical pharmacy, clinical trials and technical support commissions. This experience led me to conclude that the hospital chemist as a specialist and manager of drug therapy, stand out as an asset to the entire circuit of the drug provided by hospitals, serving more and more with the demands offered to him.

Finally, the Communitarian Pharmacy is a health unit where pharmaceutical interventions services are provided with high technical and scientific differentiation and in an extremely diversified context meeting the patients and population needs. This is undoubtedly one doorway into the health system, given its accessibility and privileged position to society.

In this aspect, this report aimed to describe the professional scope of a Communitarian chemist and the activities performed during the traineeship.

## **Keywords**

Chemist, Pharmacokinetic Monitoring, Gentamicin, Clinical Pharmacy, Hospital Pharmacy, Communitarian Pharmacy.

# Índice

<b>Capítulo I - Análise da Monitorização Farmacocinética da Gentamicina nos Serviços Farmacêuticos do CHCB .....</b>	<b>1</b>
1.1 - Introdução.....	1
1.1.1 - Monitorização de fármacos na prática clínica .....	1
1.1.1.1 - A evolução da prática farmacêutica e a farmacocinética clínica .....	1
1.1.1.2 - Monitorização das concentrações séricas de fármacos .....	2
1.1.1.3 - Seleção do regime posológico .....	3
1.1.2 - Gentamicina .....	4
1.1.2.1 - Perspetiva histórica .....	4
1.1.2.2 - Propriedades físico-químicas .....	4
1.1.2.3 - Mecanismo de ação e resistência bacteriana .....	5
1.1.2.4 - Efeitos adversos e interações medicamentosas .....	6
1.1.2.5 - Espectro de ação e uso clínico.....	7
1.1.2.6 - Farmacocinética e posologia .....	8
1.1.3 - O processo e a metodologia de monitorização farmacocinética .....	9
1.1.4 - Considerações farmacoeconómicas.....	11
1.2 - Objetivos .....	12
1.3 - Metodologia.....	13
1.3.1 - Desenho do estudo e seleção da amostra .....	13
1.3.2 - Metodologia de monitorização no CHCB.....	13
1.3.3 - Parâmetros a avaliar .....	15
1.4 - Resultados.....	16
1.4.1 - Caracterização clínica dos doentes monitorizados.....	16
1.4.2 - Evolução da atividade de monitorização da gentamicina ao longo dos cinco anos.....	17
1.4.3 - Parâmetros farmacocinéticos obtidos com a monitorização.....	22
1.4.4 - Fatores que influenciam os parâmetros farmacocinéticos .....	25
1.4.5 - Capacidade preditiva da metodologia de monitorização e intervenção posológica.....	27
1.5 - Discussão dos Resultados .....	28
1.5.1 - Análise da amostra em estudo .....	28
1.5.2 - A monitorização farmacocinética no CHCB entre 2007 e 2011 .....	29
1.5.3 - Regimes terapêuticos instituídos e concentrações séricas doseadas.....	31
1.5.4 - Perfil farmacocinético na amostra e fatores que o influenciam .....	32
1.5.5 - A atividade de monitorização .....	34
1.6 - Conclusão .....	35
1.7 - Bibliografia.....	36

<b>Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar .....</b>	<b>39</b>
2.1 - Introdução.....	39
2.2 - Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos (SF) .....	39
2.2.1 - Aprovisionamento, receção e armazenamento.....	39
2.3 - Distribuição .....	42
2.3.1 - Distribuição clássica, reposição de <i>stocks</i> nivelados e distribuição semiautomática .....	43
2.3.2 - Distribuição personalizada e distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU).....	44
2.3.3 - Distribuição a doentes em ambulatório .....	46
2.3.4 - Medicamento sujeitos a controlo especial .....	49
2.3.4.1 - Estupefacientes e psicotrópicos.....	49
2.3.4.2 - Hemoderivados.....	50
2.3.4.3 - Medicamentos não incluídos no formulário .....	51
2.4 - Produção e controlo.....	51
2.4.1 - A Farmacotecnia .....	51
2.4.2 - Preparação de nutrição parentérica/misturas intravenosas (MIV) .....	52
2.4.3 - Reconstituição de citotóxicos .....	53
2.4.4 - Preparação de formas farmacêuticas não estéreis .....	56
2.4.5 - Reembalagem .....	58
2.4.6 - Controlo e garantia de qualidade no setor de farmacotecnia .....	59
2.5 - Informação e atividades de farmácia clínica .....	59
2.6 - Farmacovigilância .....	61
2.7 - Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos .....	61
2.8 - Farmacocinética clínica .....	62
2.9 - Acompanhamento da visita médica e atividades farmacêuticas na enfermaria ....	63
2.10 - Informação e documentação.....	64
2.11 - Comissões técnicas .....	64
2.12 - Conclusão .....	65
2.13 - Bibliografia.....	66
<b>Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária .....</b>	<b>67</b>
3.1 - Organização da farmácia .....	67
3.1.1 - Introdução .....	67
3.1.2 - Enquadramento legislativo da Farmácia Comunitária em Portugal.....	67
3.1.3 - Recursos físicos e humanos .....	68
3.1.3.1 - Quadro técnico da farmácia .....	69
3.1.3.2 - Instalações e equipamentos .....	70
3.2 - Informação e documentação científica .....	74
3.3 - Medicamentos e outros produtos de saúde.....	75

3.3.1	- Especificidade técnica e legal dos medicamentos e outros produtos de saúde .....	75
3.4	- Aprovisionamento e armazenamento .....	78
3.5	- Interação farmacêutico-utente-medicamento.....	79
3.5.1	- Considerações éticas, deontológicas e técnicas .....	79
3.5.2	- A farmacovigilância e o reencaminhamento de medicamentos fora de uso ..	81
3.6	- Dispensa de medicamentos .....	82
3.6.1	- Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade.....	82
3.6.2	- Interpretação da prescrição .....	83
3.6.3	- Obtenção e cedência do medicamento/produto prescrito.....	83
3.6.4	- Verificação farmacêutica da receita após a dispensa.....	84
3.6.5	- Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes .....	84
3.6.6	- Regimes de comparticipação .....	85
3.7	- Automedicação .....	85
3.8	- Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde .....	86
3.8.1	- Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	86
3.8.2	- Produtos dietéticos para alimentação especial .....	87
3.8.3	- Produtos dietéticos infantis .....	88
3.8.4	- Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos).....	89
3.8.5	- Medicamentos de uso veterinário.....	89
3.8.6	- Dispositivos médicos .....	90
3.9	- Outros cuidados de saúde prestados na farmácia onde decorreu o estágio.....	90
3.10	- Preparação de medicamentos .....	92
3.11	- Contabilidade e gestão .....	93
3.11.1	- Princípios gerais da legislação laboral .....	93
3.11.2	- Processamento de receituário e faturação a entidades participadoras ..	93
3.11.3	- Documentos contabilísticos e princípios fiscais .....	95
3.12	- Conclusão .....	95
3.13	- Bibliografia.....	97
Anexos	.....	99



# Lista de Figuras

Figura 1: Papel da farmacocinética clínica na individualização posológica .....	2
Figura 2: Estrutura molecular da gentamicina .....	5



## Lista de Gráficos

Gráfico 1: Distribuição de frequências do IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) da amostra .....	16
Gráfico 2: Prevalência dos diferentes tipos de infecção na amostra .....	16
Gráfico 3: Microrganismos isolados nos doentes monitorizados .....	17
Gráfico 4: Evolução da monitorização farmacocinética durante os cinco anos de estudo.....	17
Gráfico 5: Serviços que solicitaram a monitorização farmacocinética durante os cinco anos.	18
Gráfico 6: Evolução do tipo de infecção diagnosticada nos cinco anos de seguimento .....	18
Gráfico 7: Distribuição ( $n^\circ$ e %) dos valores de $C_{\text{min}}$ doseadas no regime convencional .....	22
Gráfico 8: Distribuição ( $n^\circ$ e %) dos valores de $C_{\text{min}}$ doseadas no regime alargado.....	22
Gráfico 9: Distribuição ( $n^\circ$ e %) dos valores de $C_{\text{int}}$ doseadas no regime alargado.....	22
Gráfico 10: Distribuição do $V_d$ e da $t_{1/2}$ da amostra em estudo e respetivo enquadramento com os valores normais referenciados na literatura.....	23
Gráfico 11: Correlação linear entre a clearance da gentamicina e da creatinina - dados totais .....	24
Gráfico 12 e 13: Correlação linear entre a clearance da gentamicina e da creatinina - regime alargado e convencional respetivamente.....	24
Gráfico 14: Média da clearance da gentamicina por faixa etária dos doentes .....	25
Gráfico 15: Média da clearance da gentamicina por classe de peso.....	26
Gráfico 16: Intervenções posológicas propostas na monitorização farmacocinética dos doentes em estudo. ET - Esquema terapêutico .....	27



# Lista de Tabelas

Tabela 1: Possíveis causas de variabilidade na resposta ao medicamento .....	3
Tabela 2: Propriedades físico-químicas da gentamicina .....	5
Tabela 3: Interações medicamentosas com a gentamicina .....	7
Tabela 4: Uso terapêutico da gentamicina .....	7
Tabela 5: Propriedades farmacocinéticas da gentamicina usada sistemicamente .....	8
Tabela 6: Amostragem para a monitorização da gentamicina e o seu intervalo terapêutico ..	10
Tabela 7: Ajuste empírico da dose da Gentamicina com base no peso e na função renal do indivíduo .....	14
Tabela 8: Parâmetros a avaliar .....	15
Tabela 9: Dados demográficos e antropométricos dos doentes. ....	16
Tabela 10: Antibioterapia concomitante ao longo dos 5 anos .....	19
Tabela 11: Regime posológico da gentamicina e respetiva concentração doseada por ano de monitorização .....	20
Tabela 12: Parâmetros farmacocinéticos da amostra segundo o regime posológico .....	23
Tabela 13 e 14: Influência do género no Vd e na Ke .....	25
Tabela 15: Influência do género na clearance da gentamicina .....	25
Tabela 16: Subpopulações identificadas na amostra em relação ao Vd e $t_{1/2}$ .....	26
Tabela 17: Indicador da Intervenção Farmacêutica no regime terapêutico .....	28
Tabela 18: Valores de pressão e temperatura aceitáveis no módulo de preparação de MIV. ...	53
Tabela 19: Valores de pressão e temperatura aceitáveis no módulo de preparação de citotóxicos .....	54
Tabela 20: Equipamentos e elementos que devem estar presentes na farmácia .....	72
Tabela 21: Avaliação na cedência de um MNSRM .....	86
Tabela 22: Descrição dos documentos a emitir no processamento do receituário e faturação. ....	94
Tabela 23: Requisitos de envio obrigatório ao INFARMED .....	95



## Lista de Acrónimos

mRNA	RNA mensageiro
IM	Via de administração intramuscular
IV	Via de administração intravenosa
SNC	Sistema nervoso central
SS	Estado de equilíbrio estacionário
HPLC	Cromatografia líquida de alta resolução
GC	Cromatografia gasosa
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
$V_d$	Volume de distribuição
$K_e$	Constante de eliminação
$t_{1/2}$	Tempo de semivida
$C_{max}$	Concentração máxima
$C_{min}$	Concentração mínima
$C_{int}$	Concentração intermédia
CV	Coefficiente de variação
$R^2$	Coefficiente de determinação
R	Coefficiente de correlação
IMC	Índice de massa corporal
CR	Creatinina sérica
IR	Insuficiência renal
IC	Insuficiência cardíaca
UCI	Unidade de cuidados intensivos
$CL_{gentamicina}$	Clearance da gentamicina
$CL_{cr}$	Clearance da creatinina
SF	Serviços Farmacêuticos
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
PE	Ponto de encomenda
CA	Conselho de Administração
PC	Pedido de compra
NE	Nota de encomenda
DCI	Designação comum internacional
DIDDU	Distribuição personalizada e distribuição individual diária em dose unitária
SGICM	Sistema de gestão integrado do circuito do medicamento
RCM	Resumo das características do medicamento
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
TDT	Técnico de diagnóstico e terapêutica

EP	Estupefacientes e psicotrópicos
FH	Farmácia Hospitalar
MIV	Misturas intravenosas
NP	Nutrição parentérica
CFLH	Câmara de fluxo de ar laminar horizontal
CFLV	Câmara de fluxo de ar laminar vertical
CIM	Centro de Informação sobre os Medicamentos
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
EC	Ensaio Clínico
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
<i>D.L.</i>	<i>Decreto de Lei</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde
DT	Diretor Técnico
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
ANF	Associação Nacional das Farmácias
CEDIME	Centro de Documentação e Informação de Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
EA	Efeitos adversos
RA	Reações adversas
PVP	Preço de venda ao público
PRM	Problemas relacionados com os medicamentos
ASAE	Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
OMS	Organização Mundial de Saúde
IECAs	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
IRS	Imposto sobre o rendimento das pessoas singulares
IRC	Imposto sobre o rendimento das pessoas coletivas

# Capítulo I - Análise da Monitorização Farmacocinética da Gentamicina nos Serviços Farmacêuticos do CHCB

## 1.1 - Introdução

### 1.1.1 - Monitorização de fármacos na prática clínica

#### 1.1.1.1 - A evolução da prática farmacêutica e a farmacocinética clínica

A eclosão da Farmácia Clínica em meados da década de 60 determinou uma evolução significativa da profissão farmacêutica, distanciando-se da prática tradicional que focava a sua atenção apenas no medicamento. A atividade farmacêutica passou a ser mais direcionada para o doente e para as suas necessidades [1, 2]. Esta nova cultura profissional, reestruturou o modelo de assistência farmacêutica que passou a basear-se na prestação de Cuidados Farmacêuticos, uma provisão responsável da terapia medicamentosa, com o objetivo de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do doente. O benefício da integração dos Cuidados Farmacêuticos nos cuidados de saúde tem sido ativamente defendido, contribuindo para melhorar o uso do medicamento [3, 4].

A monitorização terapêutica de fármacos é uma das intervenções clínicas que tem vindo a ser desenvolvida pelo farmacêutico hospitalar, no âmbito dos cuidados farmacêuticos prestados ao doente. Entre as atividades de acompanhamento farmacoterapêutico destaca-se a farmacocinética clínica.

A terapia farmacológica assenta habitualmente em critérios pré-estabelecidos, tendo por base a resposta clínica ou bioquímica que é obtida com o fármaco, permitindo a uniformização da terapêutica. Porém, esta abordagem empírica nem sempre é possível em todas as situações, sendo necessário métodos alternativos que assistam a individualização do esquema terapêutico [5]. Segundo a quarta conferência em Farmácia no século XXI organizada pela *Joint Commission of Pharmacy Practitioners*, é necessário adequar e otimizar o uso do medicamento recorrendo a estratégias que melhorem a tomada de decisões clínicas relacionadas com a medicação [3]. Uma dessas estratégias corresponde à promoção da implementação da farmacocinética clínica, a qual emergiu como ciência multidisciplinar no final da década de 60, oferecendo uma nova projeção para o farmacêutico hospitalar. O interesse acrescido da farmacocinética clínica na prática assistencial advém do facto de que para alguns fármacos existe uma relação mais estreita entre os níveis séricos e a resposta farmacológica, em comparação com a existente entre a dose-resposta [5-7]. Portanto, a utilização das concentrações séricas/plasmáticas juntamente com a aplicação dos princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos visa minimizar a variabilidade da resposta ao tratamento e, por sua vez, alcançar de forma rápida uma eficácia máxima com uma toxicidade mínima, promovendo uma utilização mais racional do medicamento (Figura 1).

As diversas funções da farmacocinética clínica são realçadas pelas seguintes aplicações na resolução de problemas farmacoterapêuticos:

- Estabelecimento inicial do esquema posológico em doentes concretos tendo por base diversos parâmetros (como o perfil cinético do fármaco, o objetivo terapêutico, variáveis demográficas, fisiopatológicas e clínicas do doente);
- Controlo ou reajuste posológico em função das necessidades de cada doente;
- Detecção de respostas anómalas que podem dever-se a diferentes fatores: falta de adesão, problemas de biodisponibilidade, erros de medicação, interações, perfil cinético anormal e efeitos farmacogenéticos;
- Avaliação de situações especiais como é caso das intoxicações medicamentosas;
- Análise retrospectiva de erros terapêuticos ou tratamentos inadequados [5, 6].

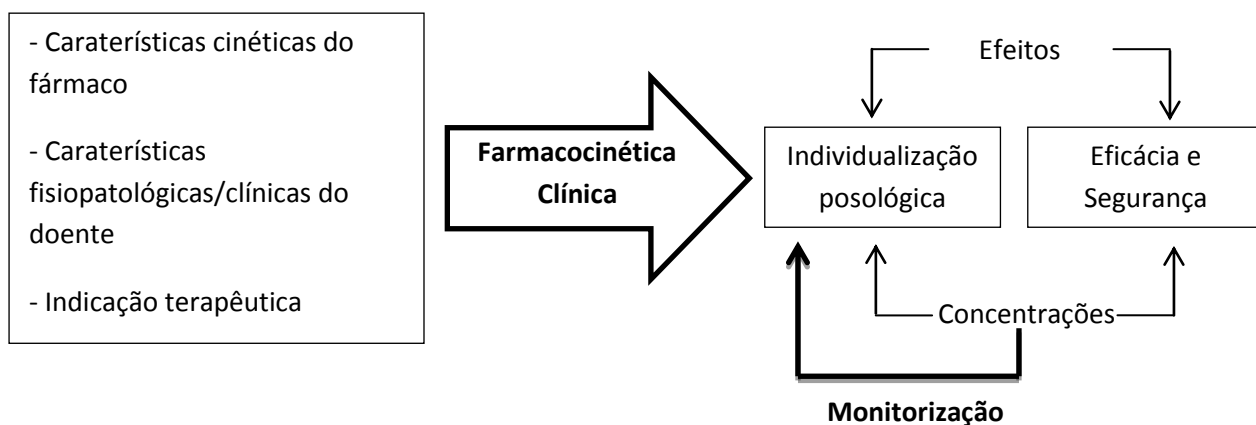


Figura 1: Papel da farmacocinética clínica na individualização posológica [5].

### 1.1.1.2 - Monitorização das concentrações séricas de fármacos

A monitorização das concentrações séricas/plasmáticas de fármacos e a aplicação dos princípios farmacocinéticos é claramente justificada quando estão presentes fatores que dificultam a individualização da farmacoterapia e quando os critérios intrínsecos ao método são cumpridos.

Frequentemente, os médicos controlam de uma forma simples a farmacodinâmica do medicamento através de índices fisiológicos que expressam a resposta terapêutica, tais como a glicémia, a pressão arterial e a concentração de lípidos. Porém, para muitos fármacos não existem medidas que traduzam clinicamente o seu efeito, ou então estas não são suficientemente sensíveis, podendo a avaliação das suas concentrações ser vantajosa. São exemplos, fármacos que se utilizam com fim profilático, ou aqueles que pretendem alcançar a ausência de sintomas [5-7].

A monitorização, obviamente, não se aplica quando as concentrações do fármaco não apresentam uma relação previsível, contínua e quantitativa com a intensidade e com a duração dos efeitos farmacológicos, como acontece por exemplo nos citotóxicos. Para além disso, as concentrações do fármaco só são úteis em termos clínicos se a respetiva relação

entre as concentrações e os efeitos terapêuticos e tóxicos, ou seja, a margem terapêutica for conhecida [5-7]. Os fármacos com índice terapêutico estreito são sérios candidatos a serem monitorizados, uma vez que as doses necessárias para se obter eficácia terapêutica são muito próximas das doses causadoras de efeitos tóxicos, comprometendo a eficácia e a segurança, pelo que a individualização do tratamento é requerida.

Após a administração de uma dose fixa a uma população de doentes, a resposta observada a um tratamento farmacológico pode ser extremamente variável, sendo possível obter-se efeitos terapêuticos, ineficácia ou até mesmo toxicidade. A presença de condições que possam causar variabilidade no perfil farmacocinético-farmacodinâmico constitui também um fator que justifica o doseamento e a monitorização. Neste sentido, a variabilidade inter/intraindividual na resposta ao medicamento pode ser causada tanto por variáveis dependentes do fármaco, como do doente (Tabela 1) [5, 6].

Tabela 1: Possíveis causas de variabilidade na resposta ao medicamento [5].

Dependentes do doente	Dependentes do medicamento
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adesão ao tratamento;</li> <li style="padding-left: 20px;">- Idade;</li> <li style="padding-left: 20px;">- Sexo;</li> <li style="padding-left: 20px;">- Herança genética;</li> <li>- Condições fisiopatológicas: insuficiência renal, hepática, cardíaca, gravidez, obesidade;</li> <li>- Fatores clínicos: hemodiálise, diálise peritoneal, hemoperfusão, cirurgia e ventilação mecânica;             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado nutricional e a dieta;</li> </ul> </li> <li>- Outros: ritmo circadiano, hábitos de vida (como o exercício físico, o consumo de álcool e de tabaco).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formulação;</li> <li>- Via de administração;</li> <li>- Interações;</li> <li>- Variabilidade farmacocinética (por exemplo no metabolismo);</li> <li>- Variabilidade farmacodinâmica (por exemplo tolerância).</li> </ul>

### 1.1.1.3 - Seleção do regime posológico

Como já foi referido anteriormente, a seleção inicial do regime posológico para um doente concreto pode ser efetuada de forma empírica, tendo em conta os dados clínicos, a experiência profissional e até mesmo alguns critérios farmacocinéticos. Este procedimento de dosificação “*a priori*” relaciona em nomogramas ou equações farmacocinéticas as características conhecidas do fármaco, do doente e das patologias que podem influenciar os parâmetros farmacocinéticos. Considerando esta abordagem, a farmacocinética populacional desempenhou um notável avanço ao permitir identificar e quantificar as características fisiopatológicas e terapêuticas de uma determinada população, que explicam a variabilidade farmacocinética interindividual. Esta metodologia melhorou significativamente a capacidade

preditiva de seleção do esquema posológico, ao desenvolver critérios específicos de dosificação para fármacos concretos em diversas populações.

Um segundo grupo de métodos baseia o ajuste da dose na utilização de valores de concentrações séricas ou de parâmetros farmacocinéticos, obtidos em condições pré-definidas no doente individual. Entre eles, encontram-se os métodos Bayesianos, que através de programas informáticos possibilitam uma adequada combinação da informação farmacocinética, tanto individual (concentrações séricas), como populacional [5].

## 1.1.2 - Gentamicina

### 1.1.2.1 - Perspetiva histórica

A introdução na prática clínica da sulfanilamida em 1936, bem como da penicilina em 1941 marcaram o início da era moderna da antibioterapia, estimulando a investigação científica e o aparecimento de novos grupos terapêuticos [8]. Em 1963, Weinstein e seus colaboradores isolaram do actinomiceto *Micromonospora purpurea*, um dos primeiros antibióticos com atividade significativa contra a *Pseudomonas aeruginosa*, a gentamicina [9, 10]. Esta é o antibiótico mais importante da classe dos aminoglicosídeos que é hoje utilizado [11].

De todos os fármacos, os antibióticos passaram a ser os mais comumente utilizados. Cerca de 30% ou mais de todos os doentes hospitalizados são tratados com um ou mais esquemas de antibioterapia. A morte por infeção bacteriana incurável tornou-se uma coisa do passado [8]. Contudo, a investigação de novos antibióticos decresceu significativamente durante a última década e, por isso, atravessamos um período marcado por uma escassez alarmante de novas classes de antibióticos [12].

### 1.1.2.2 - Propriedades físico-químicas

Ao nível estrutural, os aminoglicosídeos consistem em 2 ou mais aminoaçúcares unidos por uma ligação glicosídica ao núcleo hexose. No caso da gentamicina, esta hexose ou aminociclitol corresponde à 2-desoxiestreptamina (Figura 2). As famílias dos aminoglicosídeos diferenciam-se entre si pelos aminoaçúcares ligados ao aminociclitol. A gentamicina possui apenas 2 aminoaçúcares, sendo que o 3-aminoaçúcar corresponde à garosamina (Figura 2) [10]. Apesar de não existir um conhecimento completo relativo à relação estrutura-atividade destes compostos, a remoção dos grupos hidroxilo e/ou amina origina uma perda concomitante da atividade antibacteriana e da toxicidade [13].

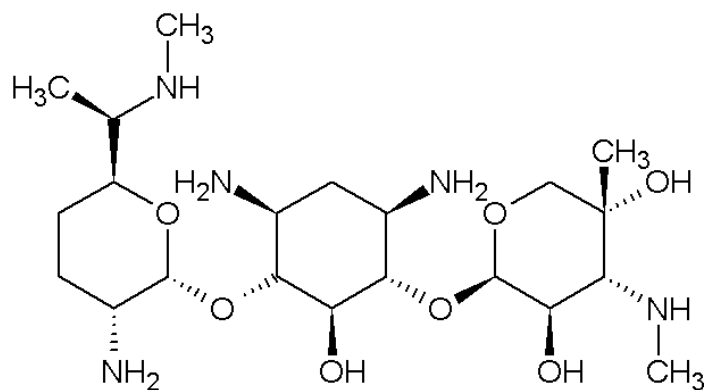


Figura 2: Estrutura molecular da gentamicina [14].

Devido ao seu caráter policatiónico os aminoglicosídeos são muito solúveis em água em todos os valores de pH alcançáveis, formam sais na presença de ácidos devido à sua basicidade e são bastante estáveis no meio ambiente [11, 13]. As principais propriedades físico-químicas da gentamicina são apresentadas na tabela 2.

Tabela 2: Propriedades físico-químicas da gentamicina [15].

<b>Fórmula molecular</b>	$C_{21}H_{43}N_5O_7$
<b>Ponto de fusão</b>	105°C
<b>Peso molecular</b>	477,595 g/mol
<b>log P</b>	-3,1
<b>Solubilidade aquosa</b>	100 mg/mL
<b>pKa</b>	13,159

Em relação à composição química, a gentamicina consiste numa mistura de vários componentes antibióticos, sendo os mais proeminentes a gentamicina  $C_1$ ,  $C_2$  e  $C_{1a}$ . As suas características farmacológicas fazem com que a mesma seja muitas vezes combinada com outros agentes antibacterianos no mesmo esquema terapêutico. Desta forma, importa salientar que existe uma incompatibilidade química entre a gentamicina e certos compostos  $\beta$ -lactâmicos, o que pode levar à inativação de ambos os antibióticos. Este facto determina um cuidado adicional quando ambas as classes farmacoterapêuticas são utilizadas no mesmo doente, uma vez que estes dois agentes não devem ser misturados na mesma solução, devendo a administração ser realizada em áreas diferentes (geralmente um em cada braço) [11].

### 1.1.2.3 - Mecanismo de ação e resistência bacteriana

Os aminoglicosídeos caracterizam-se por apresentarem uma rápida ação bactericida e efeito pós-antibiótico, ambos dependentes da concentração [9, 10]. O mecanismo responsável pelo rápido efeito letal ainda não é exatamente conhecido [10].

Estes antibióticos dependem de proteínas porinas para atravessar a membrana externa das bactérias Gram-negativas e, por sua vez, do transporte de eletrões para atravessar a membrana citoplasmática. Assim, como esta fase pode ser bloqueada por catiões divalentes, pela hiperosmolaridade, por uma redução do pH e por anaerobiose, a atividade dos aminoglicosídeos pode ser acentuadamente reduzida num ambiente anaeróbio de um abscesso, bem como na urina ácida hiperosmolar [9, 10].

No interior da célula, os aminoglicosídeos ligam-se aos polissomas (principalmente à subunidade 30S) e interferem com a síntese proteica ao induzirem uma interrupção prematura da tradução, bem como leituras incorretas do RNA mensageiro (mRNA). Numa segunda fase, ainda pouco compreendida, estas proteínas anormais produzidas podem ser introduzidas na membrana celular, originando disrupção membranar e um aumento da permeabilidade ao antibiótico [9, 10]. A gentamicina demonstrou ainda capacidade de desestabilizar a membrana externa da *Pseudomonas aeruginosa* e formar poros na parede celular, processo independente da ação ribossómica [9]. A progressiva desorganização da estrutura bacteriana e dos seus processos vitais explica a ação do aminoglicosídeo [9, 10].

O desenvolvimento de resistência microbiana pode limitar a utilidade clínica dos aminoglicosídeos. Esta resistência pode ocorrer em virtude: da impossibilidade de penetração do antibiótico, da baixa afinidade do fármaco pelo ribossoma bacteriano, ou da inativação enzimática [10, 13, 16]. O mecanismo de inativação enzimática é, sem dúvida, o mais importante na prática clínica. O aminoglicosídeo ao atingir o espaço periplasmático é exposto a enzimas microbianas que podem fosforilar, adenilar ou acetilar os grupos hidroxilo ou amino específicos. Os genes destas enzimas são adquiridos por conjugação e transferência de DNA plasmídico e de fatores de resistência, disseminando-se no ambiente hospitalar [10, 13].

O processo de transporte dos aminoglicosídeos através da membrana é, como referido anteriormente, um processo ativo dependente de oxigénio. Deste modo, as bactérias estritamente anaeróbias e as facultativas que crescem em condições anaeróbias são também resistentes [10].

#### 1.1.2.4 - Efeitos adversos e interações medicamentosas

Tal como os demais aminoglicosídeos, a gentamicina possuiu uma margem terapêutica estreita, o que lhe confere elevado potencial para induzir toxicidade vestibular, coclear e renal, de forma reversível ou irreversível. Os seus efeitos predominantemente vestibulares originam uma destruição progressiva destas células sensoriais, culminando em ototoxicidade. Já a nefrotoxicidade decorre da acumulação da gentamicina nas células tubulares proximais, verificando-se ser quase sempre reversível, devido à capacidade de regeneração das mesmas. A redução da velocidade de filtração glomerular e o aumento da creatinina sérica são indicadores de lesão renal. O maior problema da nefrotoxicidade está relacionado com a redução da excreção do fármaco, que por sua vez predispõe o desenvolvimento de ototoxicidade. Ambos os efeitos adversos se correlacionam com a extensão de exposição e com a duração da terapêutica, facto que justifica a monitorização do fármaco em situações

de terapia prolongada e/ou em que se administram doses elevadas. É ainda importante salientar, que a gentamicina pode causar bloqueio neuromuscular e reações de hipersensibilidade [10].

Em relação às interações medicamentosas, a maioria corresponde a interações farmacodinâmicas que aumentam o risco de toxicidade quando os dois fármacos são combinados (Tabela 3).

Tabela 3: Interações medicamentosas com a gentamicina [10, 15].

Interação	Fármaco
↑ Ototoxicidade	Furosemida
↑ Nefrotoxicidade	Cefalosporinas, cisplatina, colistimemato, tacrolimus, talidomida, vancomicina
↑ Bloqueio neuromuscular	Atracúrio, colistimemato, succinilcolina, vecurónio
Incompatibilidade química	Anfotericina B, cefalosporinas, heparina, penicilina

#### 1.1.2.5 - Espectro de ação e uso clínico

A gentamicina é o aminoglicosídeo de primeira escolha no tratamento de infeções graves por bacilos Gram-negativos aeróbios, devido ao seu baixo custo e atividade efetiva. Este antibiótico pode ser usado para tratar uma ampla variedade de infeções, muitas vezes em combinação com uma penicilina ou uma cefalosporina (Tabela 4). Porém, devido à sua toxicidade, o seu uso prolongado deve ser restrito ao tratamento de infeções potencialmente fatais, e nas quais um agente menos tóxico está contra-indicado ou é menos eficaz [10].

Tabela 4: Uso terapêutico da gentamicina [10].

Indicação	Observações
Pneumonia	Indicação de gentamicina combinada com $\beta$ -lactâmico quando a provável etiologia é um aeróbio Gram-negativo multirresistente ou <i>P. aeruginosa</i>  Nunca deve ser usada em monoterapia na pneumonia adquirida na comunidade, ou como tratamento inicial da pneumonia adquirida no hospital
Meningite	Causada por Gram-negativos resistentes a $\beta$ -lactâmicos (como a <i>Pseudomonas</i> e o <i>Acinetobacter</i> )

(Continuação da Tabela 4)

Peritonite	Potenciada por diálise peritoneal
Infeções por Gram-positivos	Endocardite enterocócica e endocardite estafilocócica da válvula tricúspide
Sépsis causada por <i>P. aeruginosa</i> e acompanhada por granulocitopenia	Combinação da gentamicina com uma penicilina antipseudomonas
Infeções graves: infeções urinárias com complicações, queimaduras infetadas, osteomielite e otite	Causadas por Gram-negativos, principalmente <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> e outras espécies resistentes

### 1.1.2.6 - Farmacocinética e posologia

Os aminoglicosídeos são fracamente absorvidos quando administrados por via oral, daí serem administrados de forma injetável, por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). O volume de distribuição da gentamicina é baixo e consistente com a sua distribuição na água extracelular (Tabela 5). Esta alcança facilmente o fluido sinovial, peritoneal, ascítico e pleural, mas de forma mais difícil o sistema nervoso central (SNC) e o sistema vítreo. A sua ligação às proteínas plasmáticas é inferior a 10% [17, 18]. Considerando que a gentamicina é um antibiótico concentração-dependente, verificam-se situações em que o seu volume de distribuição está aumentado, diminuindo a concentração máxima atingida com uma determinada dose. São exemplos os casos de doentes com sépsis, febre, queimaduras severas, insuficiência cardíaca congestiva, peritonite, doentes em período pós-parto e que fazem nutrição parenteral [17, 18].

Tabela 5: Propriedades farmacocinéticas da gentamicina usada sistemicamente [19, 20].

	Volume de distribuição (L/Kg)	Semivida de eliminação (h)	
		Adulto com função renal normal <sup>1</sup>	CL <sub>cr</sub> <10mL/min
Gentamicina	0,22-0,3	2,5-3	30-50

Em termos de eliminação, esta é predominantemente renal por filtração glomerular, sendo substancialmente reduzida quando a função renal está afetada, como é o caso dos insuficientes renais, dos idosos e dos recém-nascidos. Se nestes casos a dose não for ajustada, a reduzida depuração renal pode originar toxicidade [17, 18, 21]. Este ajuste de dose é necessário em doentes cuja depuração da creatinina seja inferior a 80-100 mL/min [10]. Em contrapartida, a clearance é mais rápida em crianças, na gravidez, no período imediatamente

<sup>1</sup> Homens: CL<sub>cr</sub> de 97 a 137mL/min; mulheres: CL<sub>cr</sub> de 88 a 128 mL/min.

após o parto e em doentes com fibrose quística. Os parâmetros farmacocinéticos da gentamicina mais afetados pela variabilidade inter/intraindividual são o volume de distribuição e a semivida de eliminação [17].

Em termos posológicos, a gentamicina pode ser administrada considerando um esquema terapêutico convencional, onde a dose total diária é fracionada em 2 ou 3 administrações, ou segundo um esquema de dose única diária (esquema alargado). Estas duas opções posológicas apresentam diferenças farmacocinéticas, entre as quais, um maior tempo de distribuição e uma menor clearance para o esquema de dose única diária. Neste caso, a fase de distribuição torna-se mais proeminente, o que pode dificultar a aplicação dos níveis máximos no processo de monitorização [17].

Diversos estudos referem que o esquema terapêutico de uma única administração diária parece ser igualmente eficaz ao esquema de doses múltiplas, e menos tóxico e variável em termos de resposta [9, 10, 17, 19]. Para além disso, este é mais fácil de administrar, sendo geralmente o esquema preferido [10, 19].

Independentemente do esquema posológico usado, a gentamicina necessita de ser monitorizada, de modo a promover regimes posológicos seguros e eficazes, assegurando uma terapêutica ótima, com resistências mínimas e a custos controlados. Assim, a dose individual, o intervalo entre as doses, ou ambos podem ser ajustados à situação clínica do doente [10].

### 1.1.3 - O processo e a metodologia de monitorização farmacocinética

A monitorização farmacocinética é uma atividade de carácter multidisciplinar que pode ser dividida em três fases: a fase pré-analítica, a analítica e a fase pós-analítica. Todo o processo exige uma excelente intercomunicação e colaboração entre os profissionais de saúde envolvidos (médico, farmacêutico, analista e enfermeiro), que desta forma garantem a precisão e a validade clínica das concentrações do fármaco [7, 22].

A fase pré-analítica inicia-se quando o doseamento do fármaco é requerido por parte do médico, como instrumento assistencial ao esquema terapêutico. Considerando que a fiabilidade da monitorização depende, em primeiro lugar, da qualidade e da credibilidade da informação obtida e, em segundo lugar, da utilização adequada de critérios farmacocinéticos, é essencial nesta fase recolher dados que facilitem a interpretação das concentrações na fase pós-analítica. Estes incluem os dados demográficos do doente, a razão da monitorização, a data e a hora tanto da colheita da amostra, como da última dose administrada, o regime posológico e outros fármacos administrados concomitantemente [5-7, 22].

Os fluidos biológicos mais usados na monitorização são o plasma ou o soro obtidos a partir do sangue venoso [5, 6]. O número limitado de amostras, que por razões óbvias se podem obter na prática, supõe a necessidade de selecionar previamente os tempos de amostragem que permitem obter a máxima informação farmacocinética e clínica. A seleção do tempo de amostragem deve considerar as razões clínicas que determinam a necessidade da análise, as características cinéticas do fármaco, as características da via e forma de administração, bem como as características do doente. A colheita das amostras deve ser feita

após ser alcançado o equilíbrio de distribuição, de modo a assegurar que as concentrações séricas constituem um índice válido para as concentrações no local de ação [5]. Em situações de administração repetida, esta deve ser realizada após ser atingido o estado de equilíbrio estacionário (SS), fase que se assume ser alcançada após terem decorrido 5 semividas de utilização do fármaco, especialmente em fármacos de semivida longa [7, 22]. Assim, consoante estes fatores, as amostras obtidas correspondem geralmente às concentrações mínimas, médias ou máximas dentro do intervalo posológico. Por exemplo, quando se pretende avaliar a toxicidade de um fármaco, recorre-se a uma amostra em pico, de forma a comparar a concentração doseada com a margem terapêutica. Nestes casos, o tempo decorrido entre o aparecimento do efeito tóxico e o momento da colheita é determinante para uma correta interpretação. Para fármacos com semivida longa é tolerada uma margem de 30-60 minutos entre o efeito e a colheita. Porém, em fármacos de semivida curta, como os aminoglicosídeos, a amostra deve ser obtida imediatamente, uma vez que um intervalo de tempo de apenas 30 minutos introduz imprecisões de 10-15%.

A monitorização da gentamicina administrada em regime posológico convencional requer tanto a concentração mínima como a máxima, ao passo que na monitorização do antibiótico administrado uma vez por dia é utilizada a concentração mínima (Tabela 6). O doseamento da concentração máxima do aminoglicosídeo visa documentar a presença de concentrações terapêuticas, enquanto a concentração mínima é utilizada para evitar a acumulação e a toxicidade do fármaco. Para o esquema de intervalo alargado, a quantificação da concentração mínima pode ser inútil, caso a mesma seja indetetável. Neste caso é necessário recorrer à medição das concentrações intermédias, por exemplo 8-12 horas após administração da dose [10, 18, 22, 23].

Tabela 6: Amostragem para a monitorização da gentamicina e o seu intervalo terapêutico [10, 22-24].

Regime posológico	Concentração mínima		Concentração intermédia		Concentração máxima	
	Tempo de amostragem	Concentração desejável	Tempo de amostragem	Concentração desejável	Tempo de amostragem	Concentração desejável
Convencional	30 min antes da próxima dose	0,5-2 µg/mL			30-60min após a dose IV e 60-90min após dose IM	5-10 µg/mL
Alargado	30 min antes da próxima dose	<1 µg/mL	6-14h após fim da perfusão	3-5 µg/mL		15-25 µg/mL

A fase analítica é levada a cabo por parte do laboratório hospitalar, que seleciona a técnica mais adequada em termos de sensibilidade, especificidade, custo e celeridade. Os kits de ensaios comerciais (ensaios de imunoligação), a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), a cromatografia gasosa (GC) e os radioimunoensaios são considerados os métodos analíticos de referência em monitorização farmacocinética [6, 7, 22].

A última etapa do processo, a fase pós-analítica, centra-se na interpretação farmacocinética das concentrações medidas, tendo em conta os dados obtidos na fase pré-

analítica e o intervalo terapêutico do fármaco [5, 6, 22]. Para tal, é necessário utilizar um modelo farmacocinético que simplifique através de equações, o complexo sistema biológico do organismo e os processos que o fármaco nele experimenta. Estas equações dependem do modelo e das características do tratamento, e permitem o cálculo de parâmetros cinéticos do indivíduo e de uma dose efetiva [5]. Entre as várias técnicas de individualização posológica, é importante destacar os métodos Bayesianos, que têm sido utilizados com sucesso no ajuste dos dados através de uma série de programas informáticos que foram desenvolvidos para o efeito. Os métodos Bayesianos simplificaram a escolha do modelo cinético, ao diminuir a necessidade de informação experimental e de critérios rígidos nos tempos de amostragem [6, 22].

O objetivo final da fase pós-analítica é gerar um relatório para o médico que deve incluir a concentração medida, a técnica analítica usada, a margem terapêutica e um comentário interpretativo com recomendações relativas ao esquema terapêutico [22].

#### 1.1.4 - Considerações farmacoeconómicas

A monitorização farmacocinética representa uma componente essencial para a consecução dos objetivos dos cuidados farmacêuticos, permitindo alcançar o melhor resultado para o doente: diminuição da morbi/mortalidade, redução da estadia/internamento no hospital e prevenção dos efeitos adversos [5, 7]. A sua eficácia na prática clínica está fortemente correlacionada com a adequada interpretação farmacocinética na fase pós-analítica [22, 25].

O custo-efetividade do processo de monitorização dos aminoglicosídeos é descrito e comprovado por diferentes estudos [7, 18, 22, 25]. Porém, embora exista evidência de melhores resultados terapêuticos para o doente, esta melhoria está principalmente associada à diminuição da toxicidade, ao invés do aumento de eficácia. Tendo em conta os estudos atuais, não está claro se a utilização dos aminoglicosídeos sem monitorização alcançaria o mesmo nível de eficácia. Estes dados sugerem que os custos de monitorização farmacocinética destes antimicrobianos estão claramente justificados em situações de risco, ou em populações especiais, como em indivíduos propensos a nefrotoxicidade [26].

## 1.2 - Objetivos

Para além do caráter assistencial, um serviço de farmacocinética clínica deve envolver-se ativamente numa vertente investigadora e didática. Todos os dados gerados constituem uma base para a investigação a vários níveis, entre os quais, a avaliação dos diversos modelos cinéticos e dos métodos de ajuste de dados utilizados, a obtenção de informação cinética relevante em subpopulações específicas, a identificação dos doentes que possuem uma maior probabilidade de beneficiar com a monitorização, estudos farmacoeconómicos e até a avaliação dos erros na prática com fim formativo. Deste modo, o desenvolvimento de estudos e a apresentação dos seus resultados proporciona prestígio e autoridade profissional, contribuindo para uma melhoria da qualidade do serviço.

O presente trabalho tem como objetivo analisar a monitorização farmacocinética da Gentamicina realizada nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), durante os últimos cinco anos. Pretende estudar-se tanto o perfil farmacocinético do referido fármaco e os diferentes fatores que o influenciam, como os grupos de doentes que beneficiam com esta intervenção. É também objetivo analisar e comparar os dois regimes terapêuticos que podem ser usados com a gentamicina, tanto em termos de monitorização farmacocinética, como de segurança. Para além disso, este estudo visa também avaliar a metodologia de monitorização utilizada no CHCB, comparando com outras referenciadas e validadas pela literatura. A necessidade preocupante de rentabilizar os recursos, torna também inevitável inserir num projeto deste género, considerações relativas ao custo/benefício da monitorização farmacocinética na prestação de cuidados de saúde.

## 1.3 - Metodologia

### 1.3.1 - Desenho do estudo e seleção da amostra

O presente trabalho foi desenvolvido com base nos dados de rotina recolhidos no âmbito da atividade de monitorização farmacocinética da Gentamicina, nos Serviços Farmacêuticos do CHCB, durante um período de cinco anos. O CHCB é constituído por dois hospitais, a unidade da Covilhã e a unidade do Fundão, que possuem respetivamente cerca de 277 e 63 camas distribuídas pelos distintos serviços, num total de 340 camas.

Foram incluídos no presente estudo 95 doentes internados nos diferentes Serviços do Centro Hospitalar, entre o ano de 2007 e o ano de 2011, correspondendo a todos os doentes que foram submetidos a terapêutica com Gentamicina e a monitorização farmacocinética registada. Foi recolhida informação de duzentas monitorizações distintas, uma vez que um doente pode ser monitorizado várias vezes durante o seguimento. Importa também referir, que os Serviços Farmacêuticos prestam assistência farmacocinética a todas as áreas de internamento à exceção da Pediatria, o que descarta a inclusão deste grupo de doentes na amostra.

O estudo é definido como observacional de cariz retrospectivo, uma vez que os dados utilizados correspondem a um período anterior ao momento da investigação e o investigador não interferiu nos mesmos. O carácter retrospectivo, aliado à ausência de contacto direto com os doentes, como foi o caso de consulta de processos clínicos, determinou a dispensabilidade do “Consentimento Informado”. Ainda assim, é necessário ressaltar, que os dados clínicos utilizados foram sempre abordados de forma ética e sigilosa, assegurando o anonimato dos doentes.

### 1.3.2 - Metodologia de monitorização no CHCB

O doente inicia o aminoglicosídeo com a primeira dose estabelecida pelo médico de forma empírica, ou em função do seu peso e clearance da creatinina, tal como é referido na Tabela 7. O cálculo da dose inicial deve considerar o peso ajustado do doente em relação ao seu índice de massa corporal, principalmente nos doentes obesos. Contudo a maioria dos clínicos guia-se pelo peso total do indivíduo.

Segundo os critérios que justificam a monitorização já enunciados anteriormente, o médico requisita o doseamento da gentamicina e a sua monitorização por parte dos Serviços Farmacêuticos, iniciando-se o preenchimento de um impresso adequado para o efeito (Anexo 1), que compila todos os dados necessários para o processo. É nesta fase que são definidos pelo Farmacêutico, e combinado com o médico, os tempos de amostragem consoante o objetivo da monitorização.

No CHCB o seguimento farmacocinético da gentamicina visa essencialmente evitar a acumulação do fármaco e a sua toxicidade, tentando ajustar a resposta farmacoterapêutica às exigências do quadro clínico do doente. Deste modo, são pedidas normalmente concentrações em vale, e concentrações intermédias em situações onde a concentração em

vale é indetetável, como pode ocorrer num esquema de dose única diária. O enfermeiro efetua a administração da Gentamicina em perfusão contínua de 30 minutos, diluída em 100 mL de soro, de acordo com o regime posológico instituído, registando o horário da administração. Já a colheita das amostras e o registo do respetivo tempo é realizado por um técnico de análises clínicas, que disponibiliza rapidamente a amostra ao laboratório para ser doseada. A determinação da concentração da gentamicina é feita com soro, após colheita de sangue venoso, através do sistema SYNCHRON - imunoensaio turbidimétrico de inibição coadjuvado por partículas.

Tabela 7: Ajuste empírico da dose da Gentamicina com base no peso e na função renal do indivíduo [27].

Gentamicina em dose múltipla diária	Ajuste de dose com base na clearance da creatinina estimada - mL/min						
	>50-90	10-50	<10				
	1,7 mg/Kg de 8/8h	1,7 mg/Kg de 12/24h	1,7 mg/Kg de 48/48h				
Gentamicina em dose única diária	Ajuste da dose com base na clearance da creatinina estimada - mL/min						
	>80	60-80	40-60	30-40	20-30	10-20	<10-0
	Dose (mg/Kg) a cada 24h				Dose (mg/Kg) a cada 48h		Dose (mg/Kg) a cada 72h
	5,1 ou 7 em doença severa	4	3,5	2,5	4	3	2

O farmacêutico procede à determinação dos parâmetros farmacocinéticos com auxílio da aplicação informática *PKS ABBOTTBASE Pharmacokinetic Systems*, versão 1.10. Este *software* permite utilizar métodos de regressão não linear, linear e métodos Bayesianos no ajuste dos dados, sendo este último o usado no CHCB, mediante o modelo monocompartimental (Anexo 2). O programa faz um enquadramento do doente ao nível populacional através dos seus dados demográficos, clínicos, bioquímicos, terapêuticos e de concentrações determinadas, que estão registados no impresso de monitorização e são posteriormente inseridos pelo operador. Esta integração estima os parâmetros farmacocinéticos do doente ( $V_d$ ,  $K_e$ ,  $t_{1/2}$ , entre outros) e permite o ajuste do esquema terapêutico. O PKS exige apenas uma amostra para predizer o esquema posológico, e para além disso, possibilita variabilidade nos tempos de amostragem. O cálculo da posologia alvo para o doente pode ser feito de duas formas:

- Testando esquemas terapêuticos (doses e intervalos) de modo a alcançar concentrações séricas previstas no estado estacionário de acordo com os objetivos

pretendidos (considerando que a margem terapêutica varia consoante a indicação clínica do fármaco);

- Definindo as concentrações que queremos alcançar no estado estacionário (com base na margem terapêutica) e em função destas o programa propõem esquemas posológicos.

Uma das questões que a determinação posológica tem que considerar é o leque de doses comerciais que estão disponíveis, garantindo a viabilidade da proposta. Por fim, o farmacêutico comunica as sugestões posológicas devidamente fundamentadas ao médico através do formulário corretamente preenchido.

### 1.3.3 - Parâmetros a avaliar

Os parâmetros a avaliar foram aqueles que se encontravam disponíveis, em resultado da atividade de monitorização farmacocinética (Tabela 8). Estes dados são registados e arquivados em impresso de estrutura adequada (Anexo 1), o qual contempla as seguintes informações: a razão do pedido de monitorização, os dados demográficos, fisiopatológicos, bioquímicos e terapêuticos do doente, o esquema posológico do fármaco em estudo e a respetiva informação terapêutica, a concentração sérica determinada e os parâmetros farmacocinéticos encontrados com a respetiva proposta do ajuste posológico.

O programa estatístico utilizado no tratamento destes parâmetros foi o *Microsoft Excel 2010*, através do qual os dados foram organizados por doente e posteriormente representados em quadros de frequências absolutas e relativas, bem como em representações gráficas adequadas. Por sua vez, com o intuito de caracterizar a distribuição dos dados foram aplicadas medidas amostrais de tendência central, como a média e a moda, medidas de localização relativa, como os valores máximos e mínimos, medidas de dispersão, como o desvio padrão e medidas de variação, como o coeficiente de variação (CV). A regressão linear e os respetivos coeficientes de determinação ( $R^2$ ) e de correlação (R) foram aplicados para inferir acerca da associação entre duas variáveis.

Tabela 8: Parâmetros a avaliar.

<p><b>Dados demográficos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Género</li> <li>- Idade</li> <li>- Peso</li> <li>- Altura</li> </ul>	<p><b>Dados Bioquímicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Creatinina sérica</li> </ul>	<p><b>Gentamicina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose e frequência</li> <li>- Concentração sérica determinada</li> </ul>
<p><b>Diagnóstico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecção</li> <li>- Outras patologias associadas</li> </ul>	<p><b>Terapêutica concomitante</b></p>	<p><b>Parâmetros farmacocinéticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>V_d</math>, <math>K_e</math>, <math>t_{1/2}</math></li> <li>- Sugestão posológica</li> <li>- Concentrações séricas previstas (<math>C_{max}</math>, <math>C_{min}</math>, <math>C_{int}</math>)</li> </ul>

## 1.4 - Resultados

### 1.4.1 - Caracterização clínica dos doentes monitorizados

A amostra em estudo é composta por 95 doentes que foram sujeitos a monitorização farmacocinética, entre 2007 a 2011. A sua caracterização demográfica e antropométrica é apresentada na Tabela 9. A maioria dos doentes que foram seguidos é do sexo masculino (67,8% masculinos e 32,2% femininos) e pertencem à faixa etária dos 55 aos 94 anos. O índice de massa corporal (IMC) calculado varia entre 14,9 Kg/m<sup>2</sup> e 40,4 Kg/m<sup>2</sup>, apresentando uma densidade de frequência superior no intervalo 24,76±4,90 Kg/m<sup>2</sup> (Gráfico 1). A creatinina sérica (CR) doseada oscilou entre 0,3 e 4,2 mg/dL com um valor médio de 1,1 mg/dL.

Tabela 9: Dados demográficos e antropométricos dos doentes. X- média; S-desvio-padrão; Max.-valor máximo; Min.-valor mínimo.

	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (cm)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	CR (mg/dL)
X	70	66,4	164,4	24,76	1,1
S	15	14,0	7,0	4,90	0,6
Max.	94	110,0	180,0	40,4	4,2
Min.	19	42,0	142,0	14,9	0,3

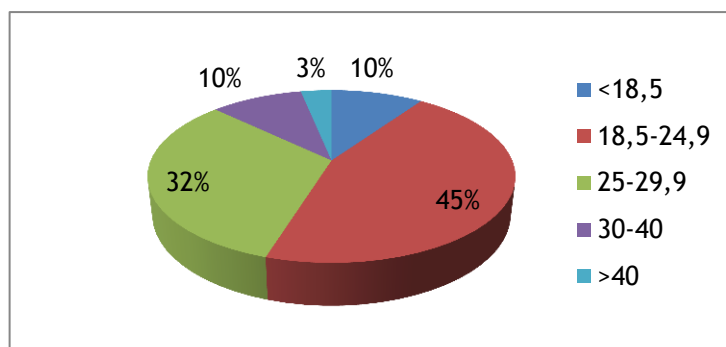


Gráfico 1: Distribuição de frequências do IMC (Kg/m<sup>2</sup>) da amostra.

Relativamente ao diagnóstico, a infeção mais prevalente foi a infeção respiratória (38%), seguindo-se a sépsis e a infeção urinária, com uma percentagem de 16% e 12% respetivamente (Gráfico 2). Os principais microrganismos isolados na pesquisa da etiologia da infeção são referidos no Gráfico 3. A este nível é de salientar que o diagnóstico de um doente pode corresponde a mais que um tipo de infeção, tal como pode ser isolado mais que um agente etiológico. A referência “sem isolamento

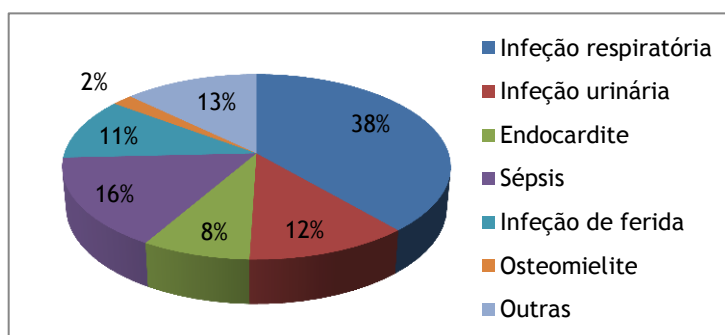


Gráfico 2: Prevalência dos diferentes tipos de infeção na amostra.

cultural” presente no Gráfico 3 corresponde tanto aos casos em que não foi pedido estudo microbiológico, bem como, àqueles onde não foi identificado nenhum microrganismo.

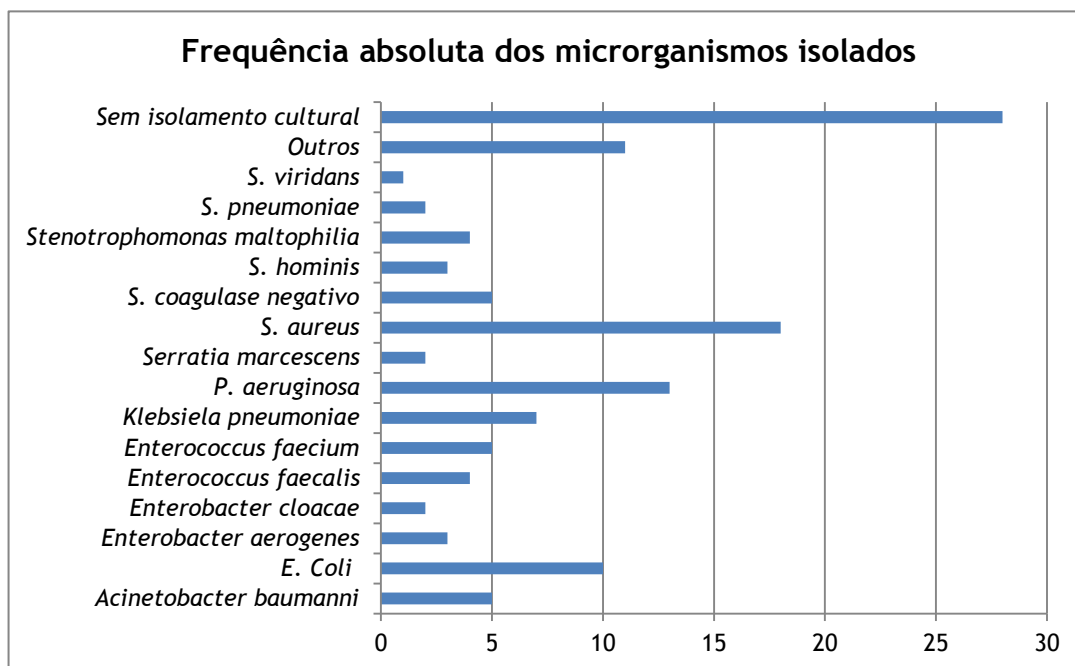


Gráfico 3: Microrganismos isolados nos doentes monitorizados.

Dos 95 doentes que constituem a amostra cerca de 57% possuíam outras comorbilidades registadas, entre as quais: insuficiência renal (IR), insuficiência cardíaca (IC), insuficiência hepática, edema, ascite e disfunção respiratória com necessidade de suporte ventilatório.

Relativamente ao regime posológico da gentamicina instituído, um doente pode alternar no decorrer da monitorização entre os dois esquemas. O esquema terapêutico de dose única diária foi utilizado em 84 doentes e, por sua vez, o esquema de dose múltipla foi instituído em 20 doentes.

#### 1.4.2 - Evolução da atividade de monitorização da gentamicina ao longo dos cinco anos

Entre 2007 e 2011, o Serviço de farmacocinética clínica do CHCB monitorizou no âmbito da terapêutica com gentamicina, 95 doentes, num total de 200 monitorizações.

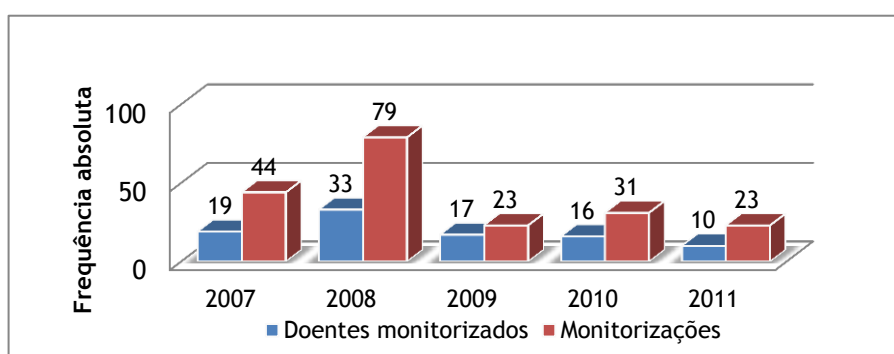


Gráfico 4: Evolução da monitorização farmacocinética durante os cinco anos de estudo.

As unidades de medicina e a unidade de cuidados intensivos (UCI) foram os serviços de internamento hospitalar do CHCB que mais recorreram a esta intervenção farmacêutica (Gráfico 5). Cada doente foi monitorizado em média 2 vezes, sendo que o número de monitorizações por doente variou entre 1 a 8.

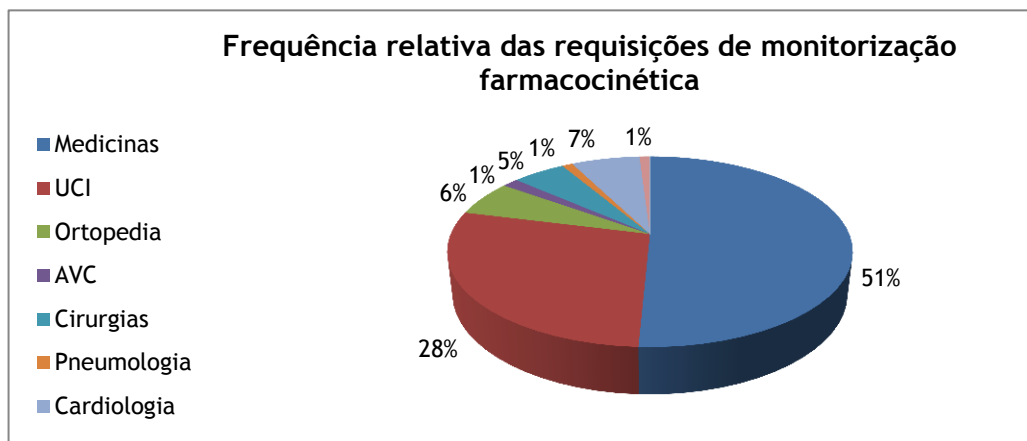


Gráfico 5: Serviços que solicitaram a monitorização farmacocinética durante os cinco anos.

O Gráfico 6 demonstra a distribuição dos diferentes tipos de infeção diagnosticados ao longo dos cinco anos. Para além das que são referidas, foram também identificadas outras infeções: encefalites, fraturas expostas, colangites e neutropenias febris.

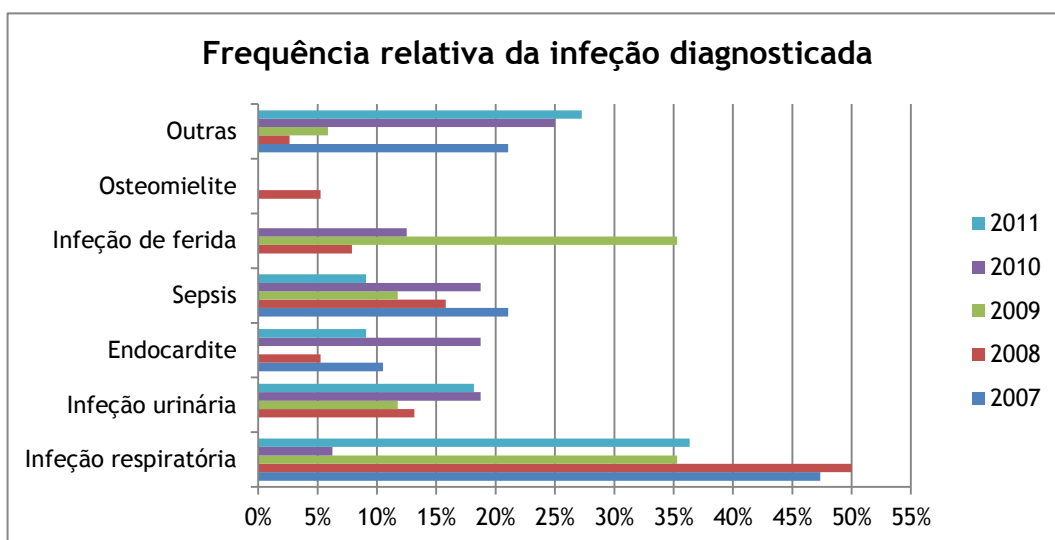


Gráfico 6: Evolução do tipo de infeção diagnosticada nos cinco anos de seguimento.

Por sua vez, na Tabela 10 são enumerados os antibióticos que foram administrados conjuntamente com a gentamicina por ano de estudo.

Tabela 10: Antibioterapia concomitante ao longo dos 5 anos.

	2007	2008	2009	2010	2011	Total
Ampicilina			1	1		2
Azitromicina				1		1
Cefalosporinas	2	3		1		6
Ciprofloxacina	1					1
Flucloxaciclina	1					1
Linezolide		2				2
Meropenem		1	1	1		3
Piperacilina+Tazobactam			2			2
Tigeciclina	1					1
Vancomicina	4	7	2	1	2	16
Não referido	12	22	11	12	8	65
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>35</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

Em cada monitorização é registado o esquema posológico da gentamicina que o doente está a fazer, bem como a respetiva concentração sérica determinada. A este nível, as monitorizações ao longo dos cinco anos foram divididas em dois grupos: regime de dose múltipla diária e regime de dose única diária. Para além disso, cada regime terapêutico foi normalizado em termos de dose diária administrada ao doente. As monitorizações em que o fármaco estava suspenso foram também consideradas, apesar de não integrarem o cálculo das medidas estatísticas para a dose e frequência de administração. A mesma ponderação foi desenvolvida para as concentrações séricas doseadas, relativamente àquelas em que o doseamento foi inferior a 0,1 µg/mL.

Entre as 200 monitorizações analisadas, 7 não apresentavam registo da concentração sérica. Na totalidade foram determinadas 193 concentrações séricas, 100 concentrações intermédias ( $C_{int}$ ) e 93 concentrações mínimas ( $C_{min}$ ). Para o regime de dose múltipla diária foram determinadas maioritariamente  $C_{min}$ , à exceção do ano de 2010, em que foi registado um doseamento em  $C_{int}$  de 1,30 µg/mL. Por sua vez, em 2011 apenas uma única  $C_{min}$  foi superior a 0,1 µg/mL, com um valor de 8,50 µg/mL. Os restantes dados são apresentados na Tabela 11. A distribuição das concentrações séricas determinadas pode ser observada no Gráfico 8, Gráfico 7 e Gráfico 9.

Tabela 11: Regime posológico da gentamicina e respetiva concentração doseada por ano de monitorização. X - média, S - desvio-padrão, Min. - valor mínimo, Max. - valor máximo, FA - frequência absoluta,  $C_{\min}$  - concentração mínima,  $C_{\text{int}}$  - concentração intermédia.

Ano		2007	2008	2009	2010	2011	Total	
Regime de dose múltipla diária	Nº de monitorizações	4	23	5	6	4	42	
	Administração suspensa	0	1	0	0	1	2	
	Dose (mg)	X	80,0	87,3	72,0	80,0	80,0	83,2
		S	0,0	14,5	17,9	21,9	0,0	16,0
		Min.	80,0	80,0	40,0	40,0	80,0	40,0
		Max.	80,0	120,0	80,0	100,0	80,0	120,0
	Frequência (h)	X	9,0	10,5	10,4	8,7	8,0	9,7
		S	2,0	2,0	2,2	1,6	0,0	2,0
		Min.	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
		Max.	12,0	12,0	12,0	12,0	8,0	12,0
	Dose diária (mg)	X	220	204	176	227	240	208
		S	40,0	38,9	66,9	73,4	0,0	48,7
		Min.	160,0	160,0	80,0	120,0	240,0	80,0
		Max.	240,0	240,0	240,0	300,0	240,0	300,0
	Dose em mg/Kg/dia	X	3,11	3,18	2,80	3,20	3,25	3,13
		S	0,57	0,82	0,86	0,56	1,34	0,78
	$C_{\min}$ (µg/mL)	N	4	23	5	5	4	41
		FA de doseamentos com $C < 0.1$	0	2	0	2	3	7
		X	1,90	1,61	1,00	1,87		1,77
		S	1,16	1,22	0,82	0,23		1,58
Min.		0,80	0,10	0,40	1,60		0,10	
Max.		3,40	4,20	2,30	2,00		8,50	
$C_{\text{int}}$ (µg/mL)	N				1		1	
	FA de doseamentos com $C < 0.1$				0		0	

Regime de dose única diária	<b>Nº de monitorizações</b>		40	56	18	25	19	158
	<b>Administração suspensa</b>		1	4	2	0	0	7
	<b>Dose (mg)</b>	X	377,7	310,8	244,4	231,2	276,3	303,5
		S	114	140	100	84	77	125
		Min.	160,0	80,0	60,0	80,0	120,0	60,0
		Max.	560,0	600,0	480,0	360,0	440,0	600,0
	<b>Frequência (h)</b>	X	26,2	26,1	25,5	24,0	26,5	25,7
		S	6,1	5,7	6,0	0,0	5,0	5,3
		Min.	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0
		Max.	48,0	48,0	48,0	24,0	36,0	48,0
	<b>Dose diária (mg)</b>	X	360,3	293,8	236,9	231,2	252,5	289,4
		S	127,8	133,3	104,5	83,7	69,9	123,8
		Min.	133,3	40,0	60,0	80,0	120,0	40,0
		Max.	560,0	600,0	480,0	360,0	440,0	600,0
	<b>Dose em mg/Kg/dia</b>	X	5,00	4,37	3,48	3,29	4,51	4,28
		S	1,78	2,05	1,12	1,36	1,58	1,83
	<b>C<sub>min</sub>(µg/mL)</b>	N	13	15	9	11	4	52
		FA de doseamentos com C<0.1	2	1	4	3	2	12
		X	1,8	2,1	2,2	2,6	0,9	2,1
		S	1,6	1,5	1,8	1,4	0,8	1,5
		Min.	0,1	0,1	0,2	0,7	0,3	0,1
		Max.	4,9	5,8	4,4	5,1	1,4	5,8
	<b>C<sub>int</sub>(µg/mL)</b>	N	24	38	8	14	15	99
		FA de doseamentos com C<0.1	2	4	1	0	2,0	9
X		3	3	5	2	2,1	3,0	
S		2,5	2,4	4,0	2,0	1,1	2,5	
Min.		0,1	0,2	0,2	0,2	0,6	0,1	
Max.		10,3	9,7	10,9	7,6	4,3	10,9	

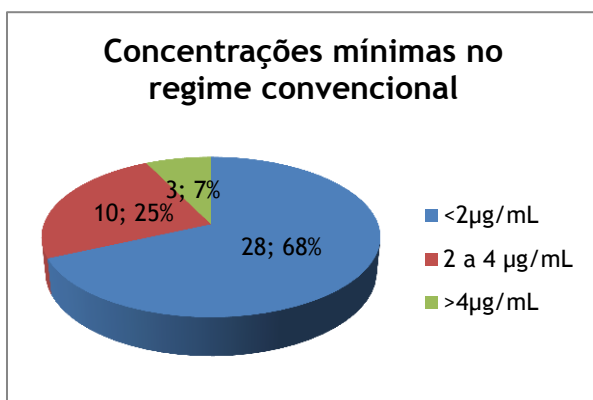


Gráfico 7: Distribuição (nº e %) dos valores de  $C_{min}$  doseadas no regime convencional.

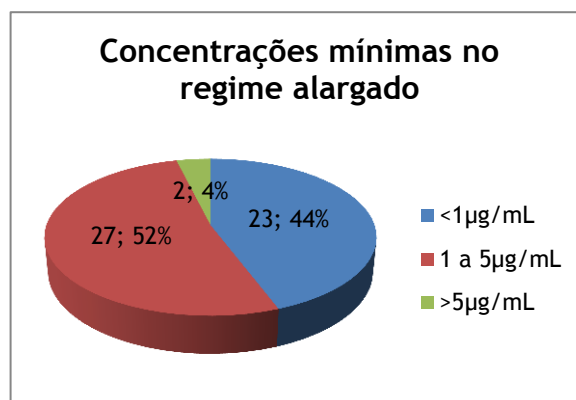


Gráfico 8: Distribuição (nº e %) dos valores de  $C_{min}$  doseadas no regime alargado.

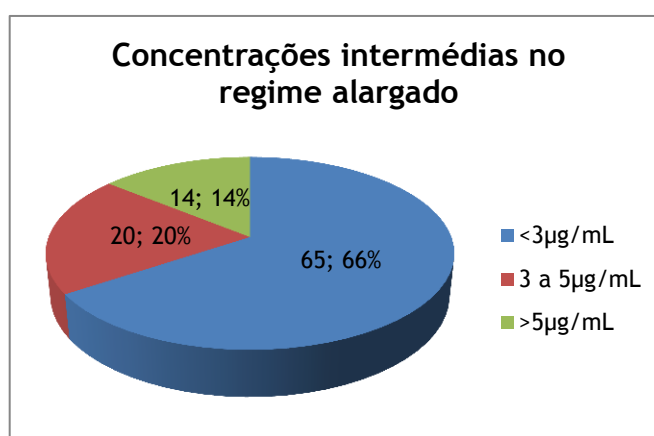


Gráfico 9: Distribuição (nº e %) dos valores de  $C_{int}$  doseadas no regime alargado.

### 1.4.3 - Parâmetros farmacocinéticos obtidos com a monitorização

Aquando a monitorização, o *PKS* estima os parâmetros farmacocinéticos do doente com base no enquadramento populacional que é feito através do historial clínico, farmacoterapêutico e de monitorização. Os referidos parâmetros são apresentados na Tabela 12. Com o intuito de estudar a influência do esquema terapêutico nestas variáveis, as mesmas foram também intercetadas com o regime posológico em vigor no doente. A sua variabilidade ao longo das diferentes monitorizações é salientada pelos CV calculados. A distribuição do  $V_d$  e da  $t_{1/2}$  da gentamicina é observada no Gráfico 10.

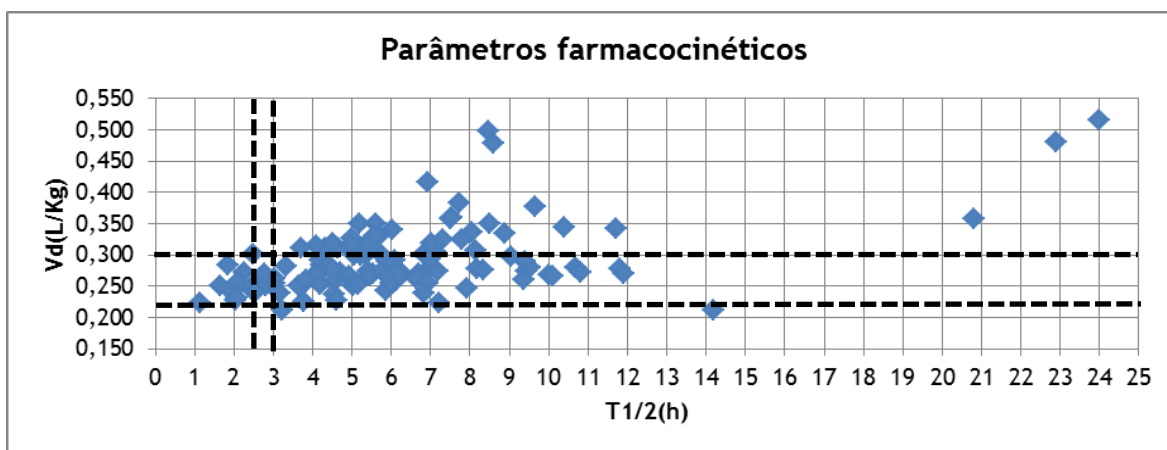


Gráfico 10: Distribuição do Vd e da  $t_{1/2}$  da amostra em estudo e respetivo enquadramento com os valores normais referenciados na literatura (linhas a tracejado).

Tabela 12: Parâmetros farmacocinéticos da amostra segundo o regime posológico. CR - creatinina sérica doseada, Vd - volume de distribuição estimado,  $K_e$  - constante de eliminação estimada,  $t_{1/2}$  - tempo de semivida estimado, CL - clearance da gentamicina estimada,  $CL_{cr}$  - clearance da creatinina calculada pela fórmula de *Cockroft-Gault*, X - média, S - desvio-padrão, CV - Coeficiente de variação.

		Regime convencional	Regime alargado	Total
CR (mg/dL)	X	1,0	1,1	1,1
	S	0,5	0,7	0,6
	CV%	47,06	60,47	58,00
Vd(L/Kg)	X	0,269	0,295	0,290
	S	0,036	0,069	0,064
	CV%	13,23	23,30	22,11
$K_e$ (h <sup>-1</sup> )	X	0,203	0,136	0,149
	S	0,104	0,084	0,093
	CV%	51,19	62,19	62,48
$t_{1/2}$ (h)	X	4,60	6,63	6,26
	S	2,49	4,18	3,97
	CV%	54,18	63,03	63,46
$CL_{gentamicina}$ (mL/min)	X	57,77	44,51	46,97
	S	25,41	21,72	22,93
	CV%	43,99	48,79	48,82
$CL_{cr}$ (mL/min)	X	69,59	60,29	62,06
	S	23,33	29,24	28,36
	CV%	33,53	48,50	45,70

A clearance da gentamicina é estimada tendo por base a clearance da creatinina. Assim, a correlação destas duas variáveis é representada no Gráfico 11, para a totalidade dos dados, bem como para cada regime terapêutico instituído (Gráfico 12 e 13). Da mesma forma, foi avaliada a relação entre a creatinina sérica e o tempo de semivida da gentamicina, verificando-se um coeficiente de correlação (R) de 0,55.

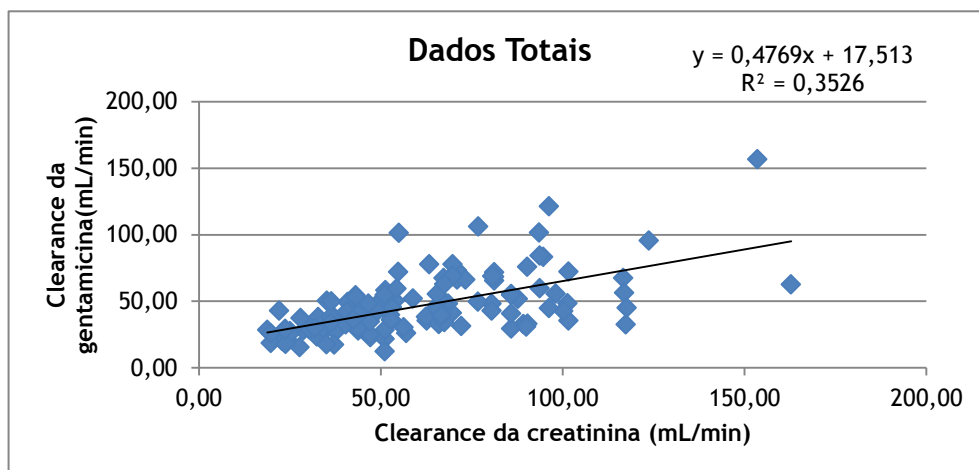


Gráfico 11: Correlação linear entre a clearance da gentamicina e da creatinina - dados totais (R=0,594).

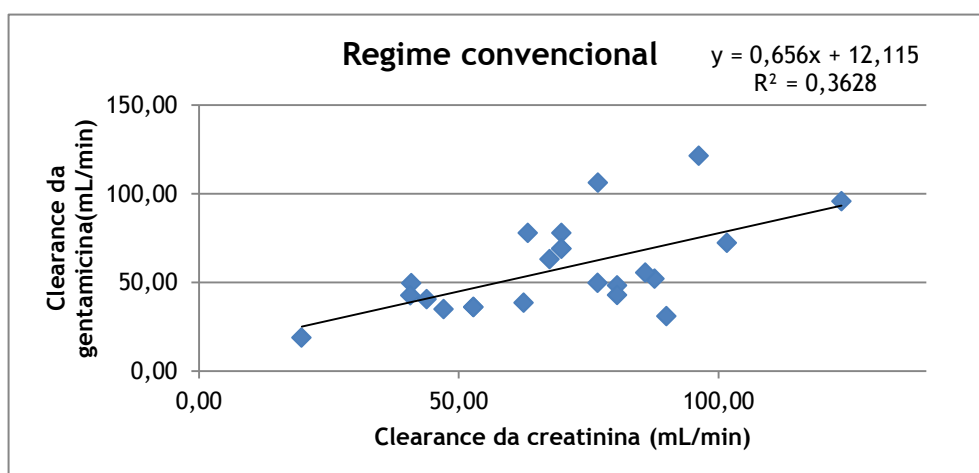
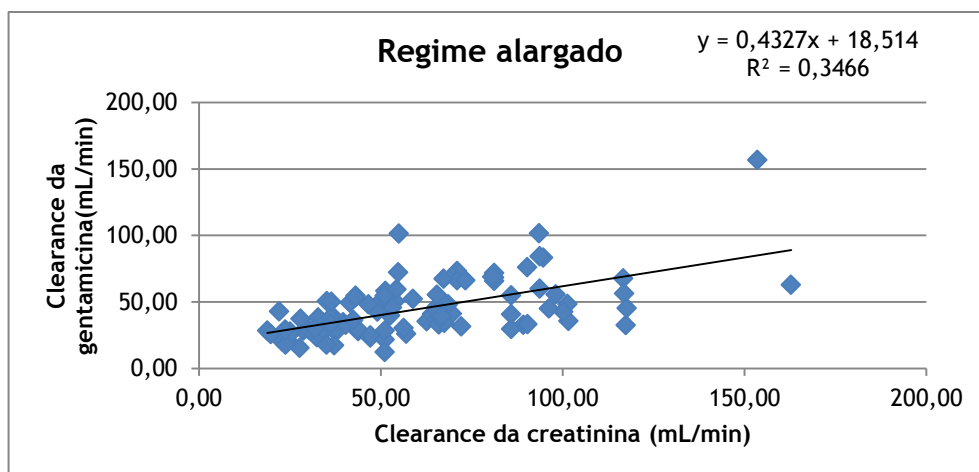


Gráfico 12 e 13: Correlação linear entre a clearance da gentamicina e da creatinina - regime alargado e convencional respetivamente (R=0,589, R=0,602).

#### 1.4.4 - Fatores que influenciam os parâmetros farmacocinéticos

Considerando o objetivo de estudar os fatores que influenciam o perfil cinético da gentamicina, as diversas variáveis registadas na monitorização foram intercetadas e relacionadas com os parâmetros farmacocinéticos. A este nível, a influência do género no Vd e na  $K_e$  foi avaliada com recurso a medidas estatísticas descritivas (Tabela 13 e 14). Também a associação entre o Vd e a idade dos indivíduos foi determinada com recurso à regressão linear ( $R^2 = 0,0048$  e  $R = 0,0689$ ).

Tabela 13 e 14: Influência do género no Vd e na  $K_e$ . X - média, S - desvio-padrão, Min. - valor mínimo, Max. - valor máximo.

Vd(L/Kg)	Género	M	F
	X	0,290	0,294
	S	0,095	0,041
	Máx.	0,516	0,416
Min.	0,212	0,250	

$K_e(h^{-1})$	Género	M	F
	X	0,151	0,142
	S	0,097	0,073
	Máx.	0,603	0,330
Min.	0,029	0,059	

Por sua vez, os fatores que podem interferir na clearance do fármaco foram também investigados, entre os quais: a idade, o género, o peso, as co-morbilidades associadas e a necessidade de cuidados intensivos. Relativamente à idade e ao peso, os dados foram estratificados em classes e calculada a respetiva média da clearance da gentamicina (Gráfico 14 e Gráfico 15). As diferenças na clearance com o sexo do individuo podem ser visualizadas na Tabela 15.

Tabela 15: Influência do género na clearance da gentamicina.

Género	M	F
X	47,68	44,98
S	24,35	14,41
Máx.	156,78	76,03
Min.	12,42	25,74

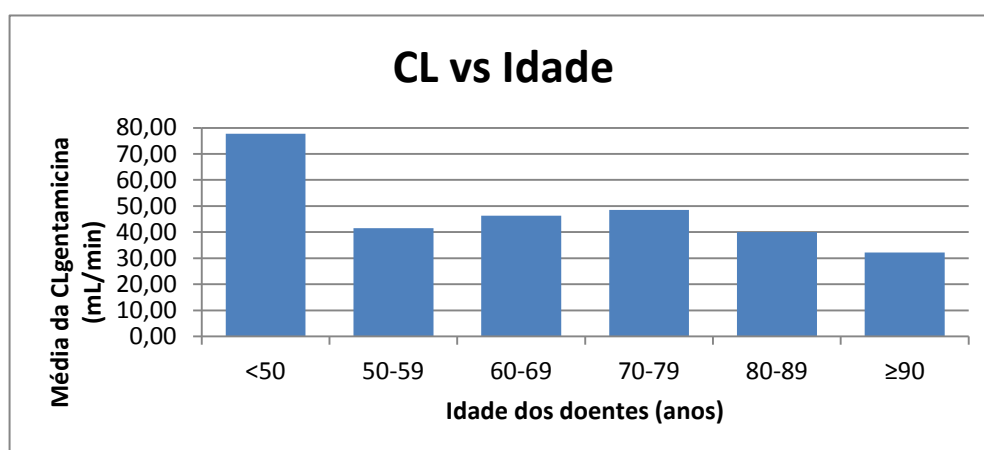


Gráfico 14: Média da clearance da gentamicina por faixa etária dos doentes.

Os doentes politraumatizados internados na UCI apresentaram uma clearance média da gentamicina de  $41,87 \pm 16,37$  mL/min, em comparação com  $47,65 \pm 25,76$  mL/min, clearance média dos restantes doentes seguidos. Do mesmo modo, os doentes que têm registado pelo menos uma das co-morbilidades consideradas (IC, IR, edema, ascite e ventilação) possuem uma clearance média da gentamicina de  $36,46 \pm 11,76$  mL/min, confrontada com  $51,88 \pm 25,06$  mL/min nos doentes sem co-morbilidades associadas.

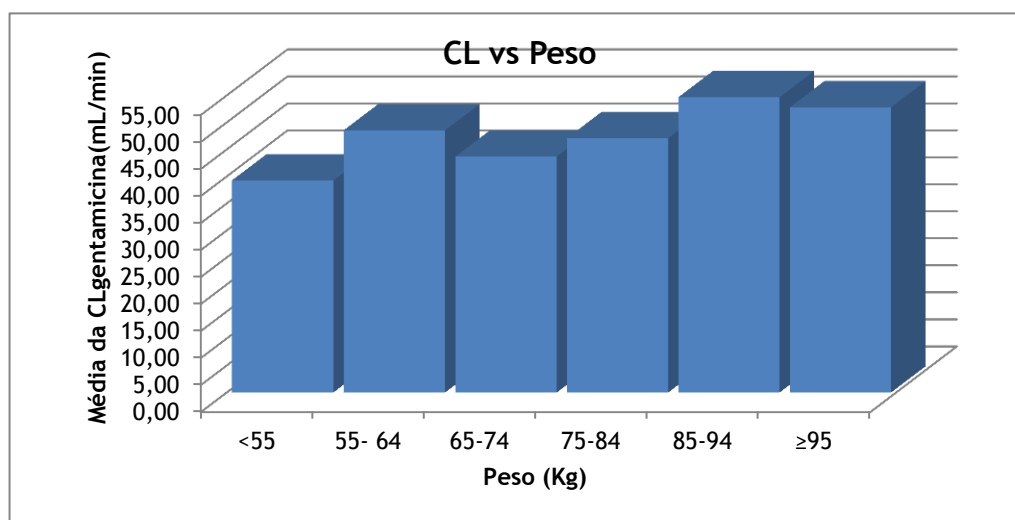


Gráfico 15: Média da clearance da gentamicina por classe de peso.

A presença de diversas condições/estados que interferem com os parâmetros farmacocinéticos da amostra define subpopulações de doentes. De forma a estudar estas subpopulações, foram determinados os intervalos ( $X \pm S$ ) relativos ao  $V_d$  e à  $t_{1/2}$  e, posteriormente confrontados com os valores referidos na literatura (Tabela 16).

Tabela 16: Subpopulações identificadas na amostra em relação ao  $V_d$  e  $t_{1/2}$ . X - média, S - desvio-padrão,  $V_d$  - volume de distribuição estimado,  $t_{1/2}$  - tempo de semivida estimado.

	Subpopulações	Amostra em estudo	Literatura [19, 24, 28, 29]
		$X \pm S$	
$V_d$ (L/Kg)	Estado normal de fluidos	$0,279 \pm 0,098$	0,22-0,3
	Excesso de fluidos (edema, ascite, IC)	$0,319 \pm 0,116$	0,35-0,70
	Doentes com sépsis	$0,302 \pm 0,052$	0,24-0,62
	Doentes internados na UCI	$0,323 \pm 0,127$	0,25-0,60
$t_{1/2}$ (h)	$CL_{cr} \geq 90$ mL/min	$4,20 \pm 2,07$	2,5-3
	$80 \leq CL_{cr}$ (mL/min) $\geq 15$	$6,91 \pm 4,14$	3,4-15,1
	18 < Idade (anos) < 60	$3,12 \pm 1,44$	1-3
	$60 \leq$ Idade (anos) < 75	$5,47 \pm 2,95$	0,5-6,5
	Idade (anos) $\geq 75$	$5,74 \pm 2,83$	1-7

### 1.4.5 - Capacidade preditiva da metodologia de monitorização e intervenção posológica

As concentrações previstas pelo *PKS* inerentes ao esquema terapêutico proposto são a base de orientação no ajusto posológico, face à margem terapêutica do fármaco. A este nível, a capacidade preditiva da aplicação informática é determinante. No sentido de avaliar esta capacidade, as concentrações previstas no momento da monitorização foram comparadas com a concentração sérica doseada na monitorização subsequente, tendo em conta as concentrações mínimas. Além disso, este procedimento só foi considerado para doentes monitorizados pelo menos duas vezes e em monitorizações onde a proposta posológica correspondia ao esquema instituído na monitorização seguinte. A diferença média obtida entre a concentração prevista e a doseada foi de  $-0,67 \pm 1,01 \mu\text{g/mL}$  ( $X \pm S$ ), ou seja, as diferenças entre estas concentrações na amostra em estudo encontram-se com mais frequência no intervalo em que a concentração prevista é inferior à doseada em  $1,68 \mu\text{g/mL}$ , até à concentração prevista ser superior a  $0,34$  da doseada.

Tendo os regimes terapêuticos iniciais sido da inteira responsabilidade dos médicos, alguns reajustes posológicos foram posteriormente efetuados de acordo com as necessidades individuais de cada doente. Quando as concentrações séricas obtidas se situavam fora do intervalo recomendado, os Serviços Farmacêuticos emitiam uma proposta de alteração do regime posológico (Gráfico 16). O impacto destes ajustes no esquema terapêutico final do doente pode ser visualizado na Tabela 17.

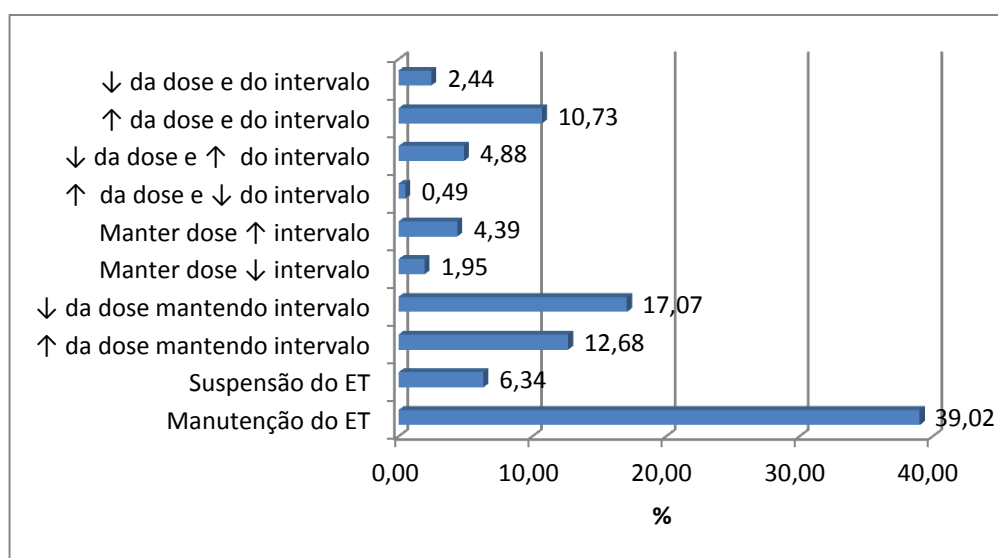


Gráfico 16: Intervenção posológica proposta na monitorização farmacocinética dos doentes em estudo. ET - Esquema terapêutico.

Tabela 17: Indicador da Intervenção Farmacêutica no regime terapêutico. X - média, S - desvio-padrão, Min. - valor mínimo, Max. - valor máximo.

		Regime Inicial	Regime Final proposto
Dose diária (mg)	X	285,9	235,1
	S	121,6	110,4
	Moda	240,0	240,0
	Min.	80,0	80,0
	Max.	600,0	560,0

## 1.5 - Discussão dos Resultados

### 1.5.1 - Análise da amostra em estudo

A maioria dos doentes monitorizados durante os cinco anos considerados no estudo é idosa, com idade igual ou superior a 65 anos. As alterações fisiológicas e a variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos características desta faixa etária (Tabela 12), bem como a maior suscetibilidade ao desenvolvimento de nefrotoxicidade e ototoxicidade são fatores que fundamentam a monitorização farmacocinética da gentamicina neste grupo de indivíduos [18, 21, 24]. Para além disso, mais de metade dos doentes seguidos (57%) apresenta comorbilidades associadas, que interferem diretamente com o perfil farmacocinético-farmacodinâmico da gentamicina e, conseqüentemente, a individualização posológica é justificada [18, 24, 28].

Ao nível antropométrico, o IMC médio da amostra (24,76 Kg/m<sup>2</sup>) está de acordo com os valores preconizados como normais (18,5-24,9 Kg/m<sup>2</sup>), porém, verifica-se que quase metade dos doentes possui excesso de peso (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>), existindo mesmo 10% de doentes obesos e 3% de doentes em estado de obesidade mórbida (Gráfico 1). Em doentes com excesso de peso, principalmente nos obesos, o peso utilizado no ajuste posológico da gentamicina deve corresponder ao peso ideal do indivíduo, de forma a evitar que seja considerado um volume de distribuição superior ao real, e que seja estimada uma dose superior ao que é necessário. Tal facto é justificado pelo carácter hidrofílico da gentamicina e sua distribuição parcial no tecido adiposo [17, 24, 30]. Todavia, o recurso ao referido ajuste nunca foi provavelmente feito para a amostra em estudo, indicando que estes doentes poderão ter recebido inicialmente uma sobredose. Apesar disso, a proposta destes indivíduos para monitorização diminui a probabilidade de algum problema que daí possa advir [18].

A creatinina sérica é um dos marcadores bioquímicos que tem sido usado em muitos estudos para avaliar a taxa de filtração glomerular do doente e, por sua vez, a possível lesão renal [31, 32]. No caso da gentamicina, a creatinémia assume particular importância devido à sua eliminação quase exclusiva por filtração renal, e à sua propensão para originar nefrotoxicidade [24]. A este nível, é possível observar que a creatinina sérica registada nos doentes apresentou uma densidade de frequência superior no intervalo 1,1±0,6 mg/dL, tendo mesmo oscilado entre 0,3 e 4,2 mg/dL. Considerando que o intervalo de referência utilizado

no CHCB é 0,5-1 mg/dl para mulheres e 0,9-1,4 mg/dl para homens, verifica-se que o intervalo determinado para a amostra supera o anterior (também reforçado pelo valor máximo de 4,2 mg/dL), sugerindo a presença de doentes com disfunção renal que exigem monitorização farmacocinética [23, 24, 30].

Tal como está indicado no Gráfico 2, a infeção respiratória foi o diagnóstico mais registado, seguindo-se a sépsis e a infeção urinária. Confrontando a prevalência dos diferentes tipos de infeção, com a sua etiologia microbiológica (Gráfico 3), é possível verificar que o uso da gentamicina está de acordo com a sua indicação terapêutica [8, 33]. Além do mais, a análise dos dados de resistência nosocomial inerentes ao período 2007-2011 permite concluir, de acordo com o esperado, que os microrganismos isolados nos doentes monitorizados correspondem a bactérias com um padrão de multirresistência a antibióticos no CHCB, o que corrobora o facto de a gentamicina não ser um fármaco de primeira linha [8, 16, 23]. Neste contexto, o recurso à monitorização farmacocinética da gentamicina, ressalva a utilização mais adequada da mesma e aumenta a possibilidade de sucesso terapêutico, contribuindo para diminuir a probabilidade de resistências microbiológicas ao antibiótico [18]. Como é possível visualizar no Anexo 4 o padrão quantitativo de resistências à gentamicina no CHCB não apresentou grande evolução ao longo dos cinco anos.

Uma outra consideração importante a este nível consiste na elevada frequência de infeções para as quais não foi realizado isolamento em cultura do microrganismo (Gráfico 3), indicando que em muitos doentes foi feita uma instituição empírica da antibioterapia. Os doentes sem etiologia conhecida da infeção podem beneficiar da monitorização farmacocinética, uma vez que são seguidos de forma mais criteriosa, sendo diminuída a variabilidade entre a dose e o possível efeito antimicrobiano. A individualização posológica nestes casos permite-nos contornar certas variáveis que poderiam interferir com a avaliação da eficácia terapêutica e com a adequabilidade do antibiótico. Assim, a monitorização farmacocinética aumenta a celeridade da prova terapêutica, reduzindo o tempo de exposição desnecessário à gentamicina, e a probabilidade de efeitos tóxicos [18].

### 1.5.2 - A monitorização farmacocinética no CHCB entre 2007 e 2011

Durante os cinco anos em que foi realizado o estudo verificou-se uma diminuição desigual do número de monitorizações farmacocinéticas da gentamicina efetuadas pelo CHCB, assim como dos doentes seguidos (Gráfico 4). Esta quebra é notável a partir do ano de 2009 inclusive, mantendo-se um nível de atividade diminuto nos restantes anos; o que é explicado pela redução da utilização da gentamicina na instituição (Anexo 3). A diminuição do preço de possíveis terapêuticas alternativas (como os carbapenemos), aliada à sua menor toxicidade e, à possibilidade de ser utilizadas em monoterapia, são considerações que justificam o sucedido. Por conseguinte, a maior segurança e previsibilidade destas alternativas terapêuticas, descartam a necessidade de monitorização, tornando estas alternativas mais vantajosas [19]. Por sua vez, apesar de quantitativamente não ter existido grande evolução no padrão de resistências da gentamicina, surgiram certos microrganismos resistentes para os

quais esta estava indicada (como o *Acinetobacter baumannii* e a *Pseudomonas aeruginosa*), condicionando a utilização clínica da mesma e contribuindo, consecutivamente, para uma diminuição da sua monitorização farmacocinética (Anexo 4 e Anexo 5). Esta situação é reforçada pelo aumento da utilização da amicacina (Anexo 3), indicada por vários autores nestas situações [8, 13, 16]. É ainda de referir que a atividade de monitorização farmacocinética ao longo dos cinco anos é afetada diretamente pelo padrão de prescrição médica, que pode ser alterado por diversos fatores, bem como pela sensibilidade que os médicos têm face à monitorização das concentrações séricas, solicitando ou não a intervenção assistencial neste âmbito. O número de monitorizações por doente foi variável, o que salienta a distinta evolução clínica dos indivíduos constituintes da amostra e as suas diferentes necessidades.

Comparando as frequências de requisição por serviço com a prevalência das diferentes infeções diagnosticadas (Gráfico 2 e Gráfico 5) observa-se, como seria de esperar, uma correspondência proporcional entre as frequências dos serviços de internamento que solicitaram a monitorização e as infeções características desses serviços. Por exemplo, as unidades de medicina são as unidades que mais recorreram à monitorização durante os cinco anos, verificando-se também uma elevada prevalência de infeções respiratórias e urinárias comuns nestes serviços. O mesmo se verifica para a UCI e a sépsis, e para o serviço de cardiologia em relação à prevalência de endocardites. Como já referido, os serviços de internamento que mais solicitaram a monitorização farmacocinética foram a UCI e as unidades de medicina (Gráfico 5). No caso da UCI, o facto dos doentes aí internados serem politraumatizados e, em termos clínicos, extremamente variáveis determina uma necessidade de intervenção farmacocinética, de forma a alcançar o esquema posológico mais adequado para os doentes [24, 30, 34]. Por sua vez, como as unidades de medicina correspondem aos serviços de internamento do CHCB com lotação superior e registam um maior número de internamentos, constata-se uma tendência superior em surgirem doentes com indicação clínica para fazer gentamicina.

A gentamicina é utilizada normalmente em combinação com outros antibióticos, principalmente  $\beta$ -lactâmicos, no sentido de explorar o seu efeito sinérgico potencial, nomeadamente no tratamento da sépsis e infeções respiratórias [10]. Contudo, tal como é apresentado na Tabela 10, na maioria dos casos não é referida a antibioterapia concomitante. Isto não significa que não tenha existido uma combinação com outros antibióticos, mas sim que esta não tenha sido registada no impresso de monitorização, pois sendo a sépsis e as infeções respiratórias as mais prevalentes na amostra, seria de esperar um uso superior de  $\beta$ -lactâmicos em combinação com a gentamicina. O antibiótico que mais vezes foi identificado nas monitorizações em conjunto com a gentamicina foi a vancomicina, visto que esta é também monitorizada no CHCB e o processo de monitorização para estes casos é comum aos dois fármacos. Além do mais, o *S. aureus* é o microrganismo mais frequentemente isolado o que também explica o referido anteriormente. As cefalosporinas foram o segundo tipo de antibiótico mais registado. No que se refere à nefrotoxicidade tanto a vancomicina como as

cefalosporinas têm potencial para interagir com a gentamicina [24], adicionando ainda mais valor à monitorização farmacocinética.

### 1.5.3 - Regimes terapêuticos instituídos e concentrações séricas doseadas

Entre os dois regimes terapêuticos possíveis para a gentamicina, o regime de administração única diária foi sem dúvida o mais utilizado (Tabela 11), indo ao encontro da preferência referida por alguns autores [10, 19]. Considerando o perfil de doentes monitorizados, este regime foi o mais utilizado uma vez que parece reduzir o risco de acumulação do fármaco, e por sua vez a toxicidade renal e ototoxicidade. Um intervalo posológico mais alargado aumenta a probabilidade da eliminação quase total do fármaco antes da dose seguinte, sem comprometer a sua eficácia terapêutica. Isto é possível devido ao efeito pós-antibiótico característico dos aminoglicosídeos [17, 19].

Tendo por base a Tabela 11, é possível verificar que as doses diárias do regime terapêutico de doses múltiplas instituídas ao longo dos cinco anos foram regulares, possuindo uma incidência superior no intervalo  $3,13 \pm 0,78$  mg/Kg/dia, o que está de acordo com o que é aconselhado pela literatura para este esquema terapêutico [19, 30]. Em termos de frequência de administração verificou-se uma tendência para diminuir o intervalo entre as administrações ao longo dos cinco anos, tendo sido obtido um valor médio total de  $9,7 \pm 2$  h, correspondendo ao número de administrações diárias recomendadas (2 a 3 administrações) [30]. Este facto pode refletir o aumento da experiência de monitorização ao longo dos anos, levando a que inicialmente os regimes convencionais utilizados sejam mais cautelosos, consideração particularmente importante no regime de doses múltiplas diárias que segundo várias referências apresenta um maior risco de toxicidade.

Relativamente ao regime em dose única diária a média da dose foi de  $4,28 \pm 1,83$  mg/Kg/dia, estando também enquadrado no salientado pela literatura [19, 30]. Como é de esperar, as doses médias utilizadas são muito superiores às do regime convencional, pois se o intervalo posológico utilizado é maior são necessárias doses mais elevadas para alcançar o efeito terapêutico desejado. Na generalidade, ao longo dos cinco anos a dose tende a diminuir, sendo a frequência de administração relativamente regular. A média diária das doses por quilograma no regime alargado é notavelmente superior no ano de 2007 e 2008, uma vez que também se verifica uma elevada prevalência de infeções graves (como a sépsis e as infeções respiratórias) nos dois anos referidos anteriormente (Gráfico 6) [30].

Avaliando a quantidade de dose gasta de gentamicina administrada em cada um dos regimes, é possível visualizar (Tabela 11) que a dose média diária administrada no regime convencional é inferior (208 mg) à do regime alargado (289,4 mg), indicando maior despesa com o fármaco. Porém, a preferência pelo esquema alargado, também salientada por vários autores, é explicada pelo reduzido preço da gentamicina, pelo potencial que o esquema de dose única diária tem em diminuir os custos de administração e de monitorização aliada à maior conveniência para o doente [10, 19].

Contrariamente ao que era de esperar, para as concentrações mínimas doseadas nos indivíduos da amostra verifica-se que no esquema alargado a percentagem de doseamentos acima da margem terapêutica (56%) é superior à do regime convencional (32%) (Gráfico 7 e Gráfico 8). Uma das explicações para o sucedido consiste na grande variabilidade verificada no estado clínico dos doentes incluídos no grupo do regime alargado, que é refletida pela variação nos parâmetros farmacocinéticos estimados (Tabela 12). Neste contexto, o regime alargado regista uma maior variabilidade destes parâmetros, o que leva a uma diferença superior entre as concentrações estimadas e enquadradas no quadro clínico do doente, e as concentrações doseadas (Tabela 12). Relativamente às concentrações intermédias doseadas no regime alargado, apenas 20% das determinações estão de acordo com a margem terapêutica (3-5 µg/mL), indicando a necessidade de ajuste posológico (Gráfico 9). Contudo, é importante salientar que o cumprimento do tempo de amostragem nestes casos (6-14 h) é mais difícil de assegurar, o que pode originar erros na interpretação das concentrações intermédias obtidas. Como o PKS exhibe liberdade para a estimativa no que se refere ao tempo de amostragem, o importante é fazer o correto registo do tempo de colheita da amostra. Sendo a gentamicina um fármaco de margem terapêutica estreita, em ambos os tipos de concentrações, a divergência entre o que foi determinado e o que é preconizado justifica a monitorização farmacocinética.

#### 1.5.4 - Perfil farmacocinético na amostra e fatores que o influenciam

De acordo com o Gráfico 10 e com a Tabela 12, verifica-se com uma grande frequência que o volume de distribuição e o tempo de semivida estimados com a atividade de monitorização se encontram fora dos valores considerados normais para a gentamicina. Além do mais, existem mesmo registos extremos. A existência de volumes de distribuição acima do normal (0,22-0,3 L/Kg) reflete a presença de co-morbilidades associadas, que interferem com a homeostasia dos fluidos do organismo, como por exemplo a presença de ascite, edema e IC. Também os indivíduos com sépsis diagnosticada, tal como os indivíduos com necessidade de cuidados intensivos, apresentam, segundo vários autores, um volume de distribuição aumentado [17, 19, 30]. Estas considerações são reforçadas pelas subpopulações definidas na amostra em estudo, presentes na Tabela 16. Ainda no que se refere ao volume de distribuição, a idade não parece interferir sobre este parâmetro na amostra analisada ( $R^2=0,048$ ). Por sua vez, ao contrário do que seria de esperar [24], também o género não demonstrou grande influência no volume de distribuição, sendo o seu valor médio semelhante nos homens e nas mulheres. Isto pode dever-se à constituição predominantemente masculina da amostra (67,8%). Não se verificaram diferenças significativas no volume de distribuição entre o grupo de doentes do regime alargado e do regime convencional.

Em relação ao tempo de semivida, o grupo do regime convencional apresentou um valor médio inferior, o que é reforçado pela maior clearance do fármaco neste grupo (Tabela 12). De acordo com *Turnidge et al.*, a administração do fármaco em regime alargado exhibe uma fase de distribuição mais prolongada, originando um tempo de semivida superior e por

sua vez uma clearance inferior do fármaco [17]. Também o recurso ao regime alargado, com o intuito de utilizar um intervalo posológico superior, de modo a evitar a acumulação do fármaco em indivíduos com disfunção renal, pode contribuir para o referido anteriormente. Na totalidade da amostra, o tempo necessário para a eliminação do fármaco é superior ao normal (2,2-3 h). Este incremento é verificado à medida que a idade aumenta, bem como com a diminuição da clearance da creatinina (Tabela 16). Considerando a proporcionalidade inversa entre a clearance do fármaco e o tempo de semivida, também é unânime a tendência para diminuir a clearance da gentamicina com a idade (Gráfico 14). Por sua vez, existe uma tendência para aumentar a clearance prevista com o aumento de peso (Gráfico 15).

Tal como já foi enunciado anteriormente, a estimativa da clearance da gentamicina é feita com base na clearance da creatinina, facto que é salvaguardado pela existência de correlação linear apresentada nos gráficos 11, 12 e 13. Porém, face aos coeficientes de correlação apresentados e aos valores médios de ambos os parâmetros na amostra, conclui-se que de acordo com a literatura, esta associação não é tão robusta. A própria associação moderada entre a creatinina sérica e o tempo de semivida reforça o salientado. A este nível, constata-se que a clearance da creatinina tende a sobrestimar a clearance do fármaco (Tabela 12). Deve referir-se que a clearance da creatinina corresponde a uma estimativa, tendo por base fórmulas matemáticas, podendo originar valores diferentes do real [35]. Além do mais, tendo em conta que a constituição da amostra é maioritariamente idosa, a produção da creatinina tende a estar diminuída (menor creatinémia), não sendo apenas um resultado do aumento da clearance, conduzindo a valores sobrestimados [32]. Nestes casos o valor da clearance da creatinina não é representativo da função renal, existindo algumas referências que sugerem um valor base para o cálculo da clearance em valores reduzidos de creatinémia [30, 36]. Uma outra questão prende-se com a deteção tardia da lesão renal por parte da clearance da creatinina, levando a que sejam sugeridos outros marcadores de lesão renal, como a inulina [24].

No que se refere aos fatores que influenciam a clearance dos doentes da amostra, o sexo não determinou diferenças significativas. Por outro lado, de acordo com o que seria de esperar os doentes internados na UCI, tal como os que apresentam pelo menos uma comorbilidade associada (IC, IR, edema, ascite e ventilação), têm uma taxa inferior de depuração do fármaco [24]. Como já foi visto anteriormente, estes mesmos grupos apresentam um volume de distribuição superior ao normal [17, 24]. Tendo em conta que a clearance e o volume de distribuição são parâmetros farmacocinéticos independentes, podemos concluir que a diminuição da clearance do fármaco nestes indivíduos pode estar relacionada com a diminuição da constante de eliminação, sugerindo algum grau de disfunção renal.

Por fim, é importante referir que todos os parâmetros farmacocinéticos apresentaram um coeficiente de variação bastante elevado, salientando a elevada variabilidade inter/intraindividual da amostra e a importância da monitorização farmacocinética nestes

doentes (Tabela 12). Entre estes, o tempo de semivida e a constante de eliminação foram os que apresentaram maior variação, tal como enunciado por *Turnidge et al.* [17].

### 1.5.5 - A atividade de monitorização

Na análise da robustez do PKS apenas foram consideradas as concentrações mínimas, uma vez que são as mais coerentes no que respeita ao tempo de amostragem, possibilitando uma melhor interpretação do seu resultado face à margem terapêutica. Verificou-se que as concentrações mínimas previstas da amostra oscilaram com maior frequência entre 1,68 µg/mL abaixo do que foi posteriormente doseado e 0,34 µg/mL acima. Isto significa que na amostra em estudo, o PKS subestimou as concentrações mínimas obtidas no estado estacionário com um determinado regime posológico. Considerando que as concentrações mínimas da gentamicina devem ser inferiores a 2 µg/mL no regime convencional, e a 1 µg/mL no regime alargado, em qualquer um dos casos a possibilidade da concentração doseada ser superior em 1,68 µg/mL à concentração prevista na monitorização anterior, pode originar uma concentração mínima acima da margem terapêutica, e portanto uma acumulação do fármaco. A enorme variabilidade dos doentes (Tabela 12) contribui para a disparidade entre o que é estimado e doseado, não sendo refletida nos resultados dados pelo PKS. Além disso, tal como já foi salientado, a clearance da creatinina sobrestima a clearance do fármaco, sendo outro contributo para o registo de doseamentos superiores ao previsto. Tendo em conta que as concentrações mínimas apresentam tempos de amostragem até 1 hora antes da próxima administração, é de referir que o momento da colheita da amostra pode influenciar os resultados, pois as concentrações mínimas previstas pelo PKS correspondem às concentrações imediatamente antes da próxima administração. À medida que o doente vai sendo seguido ao longo do tempo, tendo ao nosso dispor mais informação clínica e analítica o PKS melhora na fiabilidade das suas predições.

Das 200 monitorizações seguidas apenas em 39,02% existiu manutenção do esquema terapêutico. Nas restantes monitorizações foram constatados ajustes posológicos, tendo preferencialmente ocorrido modificações na dose com manutenção do intervalo terapêutico (Gráfico 16). Isto relaciona-se com a tentativa de manutenção do tipo de esquema posológico inicialmente instituído, sendo em último recurso realizada uma alteração do tipo de regime (dose única diária ou dose múltipla diária). Também as alterações ao nível da frequência de administração do fármaco complicam o regime terapêutico, sendo mais suscetível a lapsos por parte das equipas de enfermagem [19].

Para os cinco anos de monitorização analisados, a dose média diária estabelecida inicialmente pelo clínico teve uma redução com a intervenção farmacocinética de 50,8 mg por dia, justificando a sua utilização como instrumento de apoio à decisão médica (Tabela 17). Estes resultados são concordantes com o referido na secção 5.1, onde o facto de não ser usado o peso ideal do doente na instituição empírica da dose contribui para a diferença entre as doses iniciais e as finais. Além disso, a elevada frequência de doseamentos fora da margem terapêutica, refletida pelas intervenções posológicas realizadas definem a importância que

este serviço assistencial detém no alcance da eficácia máxima e da toxicidade mínima. O contributo da monitorização para o sucesso terapêutico origina uma redução do tempo de internamento e consecutivamente do seu custo. Além do mais, permite a rentabilização de recursos, sendo utilizados esquemas mais eficientes [5, 7].

## 1.6 - Conclusão

A gentamicina é um fármaco que tem vindo a ser utilizado como último recurso, em combinação com outros antibióticos no tratamento de infeções graves causadas por microrganismos multirresistentes. As suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas aliadas às subpopulações de doentes em que o fármaco é utilizado, circunscrevem a necessidade de monitorização farmacocinética, de modo a alcançar regimes terapêuticos ótimos. Apesar do seu custo reduzido, a toxicidade associada, a necessidade de monitorização farmacocinética, o desenvolvimento de resistências, e o emergir de alternativas terapêuticas com uma relação custo-benefício superior à da gentamicina determinaram a diminuição da sua utilização clínica e, por sua vez, uma redução da monitorização farmacocinética do fármaco.

No que se refere aos esquemas terapêuticos possíveis para a gentamicina, os doentes incluídos no grupo do regime alargado foram mais variáveis em termos clínicos e farmacocinéticos, o que levou a um maior número de concentrações fora da margem terapêutica. Isto não significa que o esquema de dose única diária seja menos seguro que o de dose múltipla. Em última análise, considerando que o principal objetivo da monitorização farmacocinética no CHCB é evitar a toxicidade, este regime tende a ser mais utilizado em doentes com maior risco de acumulação do fármaco. A este nível, não parece existir um consenso sobre a superioridade de um esquema posológico perante o outro, sendo mais um facto imperativo para a prática da monitorização farmacocinética de concentrações séricas.

Uma consideração refletida nos resultados e reforçada pela literatura relaciona-se com o facto de a creatinina não ser o marcador mais fiável para prever a clearance do fármaco, principalmente em subpopulações de doentes com elevada variabilidade intra/inter-individual. A aposta em marcadores com uma melhor capacidade preditiva é um dos desafios futuros para o estado de arte da monitorização farmacocinética da gentamicina.

Por sua vez, é de extrema importância concluir que no âmbito da terapêutica com a gentamicina, os doentes idosos, os doentes com sépsis ou com co-morbilidades associadas, nomeadamente ascite, IC, IR, edema e os doentes internados em unidades de cuidados intensivos são subpopulações que beneficiam com a monitorização farmacocinética.

Foi ainda possível concluir que, em média, a dose empírica estabelecida inicialmente pelo médico é alta, face ao que é necessário, sendo o impacto da monitorização farmacocinética uma diminuição da dose final registada. Assim, para além desta intervenção farmacêutica diferenciada contribuir para melhorar os resultados em saúde, a necessidade de rentabilizar os recursos face à conjuntura atual fortalece o seu enquadramento nas equipas multidisciplinares de saúde.

## 1.7 - Bibliografia

1. Pearson, G.J., *Evolution in the practice of pharmacy--not a revolution!* CMAJ, 2007. **176**(9): p. 1295-6.
2. Abramowitz, P.W., *The evolution and metamorphosis of the pharmacy practice model.* Am J Health Syst Pharm, 2009. **66**(16): p. 1437-46.
3. M., K., *Pharmacy in the 21st Century*, in *Encyclopedia of Clinical Pharmacy*, 2003. p. 749-752.
4. Kaboli, P.J., et al., *Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review.* Arch Intern Med, 2006. **166**(9): p. 955-64.
5. Calvo MV, G.M., Martínez J, Fernández MM, *Farmacocinética clínica*, in *Farmacia Hospitalaria*, F.E.d.F. Hospitalaria, Editor. p. 625-665.
6. Gross, A.S., *Best practice in therapeutic drug monitoring.* Br J Clin Pharmacol, 2001. **52 Suppl 1**: p. 5S-10S.
7. Kang, J.S. and M.H. Lee, *Overview of therapeutic drug monitoring.* Korean J Intern Med, 2009. **24**(1): p. 1-10.
8. Joel G.Hardman, L.E.L., Alfred Goodman Gilman, *Antimicrobianos - Considerações Gerais*, in *Goodman & Gilman, As bases Farmacológicas da Terapêutica*, McGraw-Hill, Editor 2005. p. 859
9. Begg, E.J. and M.L. Barclay, *Aminoglycosides--50 years on.* Br J Clin Pharmacol, 1995. **39**(6): p. 597-603.
10. Joel G.Hardman, L.E.L., Alfred Goodman Gilman, *Antimicrobianos - Os aminoglicosídeos*, in *Goodman & Gilman, As bases Farmacológicas da Terapêutica*, McGraw-Hill, Editor 2005. p. 913-923
11. William O Foye, T.L.L., David A Williams,, *Antibiotics and antimicrobial agents in Foye's principles of medicinal chemistry*, P.L.W. Wilkins, Editor 2008: Philadelphia. p. 1066-1068.
12. Pelaez, F., *The historical delivery of antibiotics from microbial natural products--can history repeat?*, in *Biochem Pharmacol*2006. p. 981
13. Mella M., S., et al., *Aminoglucósidos-aminociclitolos: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia.* Revista chilena de infectología, 2004. **21**: p. 330-338.
14. T. Nogrady, D.F.W., *Antibacterials Targeting the Ribosomal 30S Subunit: Aminoglycosides*, in *Medicinal Chemistry-A Molecular and Biochemical Approach*, O.U. Press, Editor 2005. p. 574-575.
15. David Wishart, D.o.C.S.B.S., University of Alberta. *DrugBank Version 3.0.* Gentamicin 2012 14-02-2012 [cited 2012 24-02-2012].
16. Mingeot-Leclercq, M.P., Y. Glupczynski, and P.M. Tulkens, *Aminoglycosides: activity and resistance.* Antimicrob Agents Chemother, 1999. **43**(4): p. 727-37.
17. Turnidge, J., *Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides.* Infect Dis Clin North Am, 2003. **17**(3): p. 503-28, v.

18. Roberts, J.A., et al., *Therapeutic drug monitoring of antimicrobials*. Br J Clin Pharmacol, 2012. **73**(1): p. 27-36.
19. RANDALL S. EDSON, M.D., AND CHRISTINE L. TERRELL, M.D., *The Aminoglycosides*. Mayo Foundation for Medical Education and Research, 1999. **74**(Symposium on Antimicrobial Agents): p. 519-528.
20. David C. Dugdale, U.o.W.S.o.M. *Creatinine clearance*. 8/21/2011; Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003611.htm>.
21. Triggs, E. and B. Charles, *Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of gentamicin in the elderly*. Clin Pharmacokinet, 1999. **37**(4): p. 331-41.
22. Llorente Fernandez, E., et al., *State of the art in therapeutic drug monitoring*. Clin Chem Lab Med, 2010. **48**(4): p. 437-46.
23. Hammett-Stabler, C.A. and T. Johns, *Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs*. National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem, 1998. **44**(5): p. 1129-40.
24. Michael E. Burton, L.M.S., Jerome J. Schentag, William E. Evans, *Aminoglycosides*, in *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics - Principles of Therapeutic Drug Monitoring* L.W.a. Wilkins, Editor 2006. p. 287-327.
25. Daan J Touw, P., PhD1, Cees Neef, PharmD, PhD2, Alison H Thomson, MSc, PhD3, Alexander A Vinks, PharmD, and F. PhD, *Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update*. The European Journal of Hospital Pharmacy Science, 2007. **13**(4): p. 83-91.
26. Schumacher, G.E. and J.T. Barr, *Therapeutic drug monitoring: do the improved outcomes justify the costs?* Clin Pharmacokinet, 2001. **40**(6): p. 405-9.
27. David N. Gilbert, R.C.M., George M. Eliopoulos, Henry F. Chambers, Michael S. Saag, *Dosage of antimicrobial drugs in adult patients with renal impairment*, in *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2010*, S. Guide, Editor 2010. p. 97,187.
28. Murphy, J.E., *Aminoglycosides*, in *Clinical Pharmacokinetics Pocket reference*.
29. Dager, W.E., *Aminoglycoside Pharmacokinetics: Volume of Distribution in Specific Adult Patient Subgroups*. 1994. **28**.
30. Bauer, L.A., *Aminoglycoside Antibiotics*, in *Clinical Pharmacokinetics Handbook*, McGraw-Hill, Editor 2006. p. 55-99.
31. Staatz, C.E., C. Byrne, and A.H. Thomson, *Population pharmacokinetic modelling of gentamicin and vancomycin in patients with unstable renal function following cardiothoracic surgery*. Br J Clin Pharmacol, 2006. **61**(2): p. 164-76.
32. Matthews, I., C. Kirkpatrick, and N. Holford, *Quantitative justification for target concentration intervention--parameter variability and predictive performance using population pharmacokinetic models for aminoglycosides*. Br J Clin Pharmacol, 2004. **58**(1): p. 8-19.
33. Farma, S.-P., *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Garalone*, 2010.

34. Alvarez-Lerma, F., et al., [*Monitoring plasma antibiotic concentrations in Spanish hospitals*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2006. **24**(1): p. 14-9.
35. Marco Di Napoli Filho, J.E.B., Diego da Rosa Miltersteiner, Bruno Machado Campos, Marcelo Generali da Costa, *Estimation of Renal Function by the Cockcroft and Gault Formula in Overweighted or Obese Patients*. *J Bras Nefrol*, 2008: p. 185-91.
36. Kirkpatrick, C.M., S.B. Duffull, and E.J. Begg, *Pharmacokinetics of gentamicin in 957 patients with varying renal function dosed once daily*. *Br J Clin Pharmacol*, 1999. **47**(6): p. 637-43.

# Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

## 2.1 - Introdução

A necessidade da vertente teórica ser complementada com a prática, aliada ao desenvolvimento de novos conhecimentos, nomeadamente de índole profissional, circunscreve o perfeito enquadramento do estágio curricular em Farmácia Hospitalar, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O relatório apresentado espelha o estágio que foi realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, no período de 26 de Abril a 15 de Junho de 2012. O mesmo pretende abordar as competências técnico-científicas inerentes a este Serviço de Saúde, a estrutura e metodologia na sua atividade diária, assim como descrever as tarefas que foram acompanhadas e efetuadas.

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares são o serviço que, nos hospitais, assegura a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integrando as equipas de cuidados de saúde e promovendo ações de investigação científica e de ensino. Caraterizam-se por departamentos com autonomia técnica e científica, sujeitos à orientação geral dos Órgãos de Administração dos Hospitais, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício.

O farmacêutico hospitalar é um profissional de saúde habilitado com grau de especialista, com responsabilidade na utilização correta e racional dos medicamentos no Hospital, e com formação para fornecer informações sobre o medicamento, a todos os outros profissionais de saúde. Este integra a equipa multidisciplinar de saúde hospitalar e, por isso, assume diversas responsabilidades permitindo, juntamente com os médicos e enfermeiros, uma terapêutica farmacológica adequada, melhorando o estado de saúde do doente e contribuindo assim, de forma decisiva para que se atinjam os objetivos terapêuticos, que passam pelo aumento da duração e da qualidade de vida dos doentes [1, 2].

## 2.2 - Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos (SF)

### 2.2.1 - Aprovisionamento, receção e armazenamento

A gestão de medicamentos é o conjunto de procedimentos realizados pelos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, que garantem o bom uso e dispensa dos medicamentos em perfeitas condições aos doentes do hospital [2]. Nos SF do CHCB esta gestão é feita com o apoio informático pelo setor de logística, que apresenta em permanência 1 farmacêutico, 1 técnico de farmácia, 1 assistente operacional e 3 administrativos afetos ao serviço de aprovisionamento. Este setor integra a gestão da cadeia de abastecimento que planeia, implementa e controla o fluxo e armazenamento eficiente e económico de matérias-primas, materiais semiacabados e produtos acabados, bem como as informações a eles relativas, desde o ponto de origem até o ponto de consumo, com o propósito de atender às exigências

dos clientes. Deste modo, a seleção de fármacos, a aquisição, a receção, o armazenamento e a distribuição são atividades do âmbito do setor de logística dos SF [2, 3].

O processo de seleção de medicamentos está a cargo da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), de cariz obrigatório a nível hospitalar [4]. Esta seleção tem por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), bem como critérios de eficácia, segurança e custo. Além disso, as necessidades terapêuticas dos doentes são também tidas em conta pela respetiva comissão. Neste sentido, o Guia Terapêutico do CHCB elaborado pela CFT contempla os medicamentos selecionados que podem ser prescritos no hospital. Esta lista é atualizada regularmente na intranet do CHCB [3]. Durante o estágio tive a oportunidade de contactar com o referido documento, tendo verificado que o mesmo apresenta algumas observações de interesse para o prescritor, como o custo do medicamento, a necessidade de justificação obrigatória, a necessidade de autorização especial, observações farmacoterapêuticas, entre outras. Porém, não participei em nenhuma reunião da CFT.

Por sua vez, também acompanhei a atividade de aquisição. A este nível o sistema informático permite realizar a análise adequada aquando a aquisição. Cada artigo apresenta um ponto de encomenda (PE) pré-definido que é baseado no consumo dos últimos meses, sendo possível verificar quais os artigos abaixo do PE, fazer uma avaliação detalhada artigo a artigo, com base no *stock* atual, consumo dos últimos seis meses, consumo no momento (dia anterior) e previsão futura. A quantidade a adquirir depende de vários fatores: tipo de artigo (análise ABC), tipo de consumo, tipo de aquisição, condicionantes de fornecedores (portes, tipo de embalagem), instruções do Conselho de Administração (CA) e do aprovisionamento, entre outros [3]. A análise ABC é um método de classificação dos produtos por importância, tendo por base as quantidades utilizadas e o seu valor (A - produtos de maior importância, valor ou quantidade; B - produtos de importância, quantidade ou valor intermédio; C - produtos de menor importância, valor ou quantidade). Esta análise é uma ferramenta de gestão que determina a necessidade de aquisição dos artigos [5, 6].

No que se refere aos tipos de aquisição possíveis, importa referir: o concurso público centralizado (catálogos disponíveis eletronicamente), o concurso público da instituição, as negociações diretas com o laboratório, as consultas diretas ao titular de AIM e as compras urgentes a fornecedores locais (como farmácias). Definido o tipo de aquisição, o setor logístico efetua o pedido de compra (PC) por via eletrónica para o serviço de aprovisionamento, que emite a nota de encomenda (NE).

A receção de cada encomenda é feita conjuntamente entre os SF e o aprovisionamento. Este processo implica a conferência quantitativa, qualitativa, técnica e administrativa, sendo nesta fase efetuada a entrada dos produtos no *stock* informático. Estas entradas são validadas no dia seguinte pela administrativa afeta aos SF. Durante o estágio não participei diretamente no processo de receção.

A gestão dos gases medicinais é outra das responsabilidades dos SF do CHCB. A este nível, os gases medicinais podem ser adquiridos em garrafa ou serem armazenados em cisterna. Para os gases fornecidos em garrafa o farmacêutico do setor logístico desenvolve o

PC consoante as necessidades do hospital, sendo também o responsável pela validação da encomenda recém-chegada, e pela imputação ao respetivo serviço aprovisionado. No caso dos gases armazenados em cisterna, o controlo da qualidade dos gases distribuídos é da responsabilidade farmacêutica, assim como a imputação dos consumos aos respetivos serviços, de acordo com taxas definidas [3].

O armazenamento de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos deve ser feito de modo a garantir as condições necessárias de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos [2]. Deste modo, os SF do CHCB contemplam um armazém central e vários armazéns inerentes a cada setor e articulados com este. São de referir: o armazém da dose unitária, o da farmacotecnia, o do ambulatório, o armazém de quarentena, o armazém satélite do Hospital do Fundão e os *Pyxis* (distribuição semiautomática do medicamento) distribuídos pelos serviços (bloco operatório, urgência pediátrica e urgência geral). Após a receção os artigos são sempre encaminhados para armazém central. Este armazém está dotado de estantes deslizantes, subdivididas por áreas de armazenamento dos produtos (setor geral, medicação de ambulatório, anestésicos, material de penso, antibióticos, produtos oftálmicos). Os produtos termolábeis que exigem conservação no frio são armazenados na câmara frigorífica, ou caso seja necessário, na arca congeladora. Um dos exemplos que constatei no decorrer do estágio foi o medicamento dinoprostona, em sistema de libertação vaginal que deve ser conservado em arca frigorífica, a uma temperatura abaixo de -15 °C. Estes produtos quando saem dos SF são deviatamente assinalados com a indicação “guardar no frigorífico”. Por sua vez, os citotóxicos, a nutrição entérica e parentérica são armazenados em estantes separadas dos restantes grupos de produtos já referidos. A presença de citotóxicos determina a necessidade de existir um estojo de emergência em caso de derrames. Também os estupefacientes impõem um armazenamento individualizado em cofre fechado. Além disso, os injetáveis de grande volume, os desinfetantes e os inflamáveis são armazenados em salas próprias para o efeito. A necessidade de serem mantidas condições adequadas de armazenamento define uma monitorização contínua da temperatura e humidade através de termohigrómetros. As condições ambientais gerais devem corresponder a uma temperatura máxima de 25 °C, humidade inferior a 60% e proteção da luz solar direta. Os produtos refrigerados devem ser armazenados a uma temperatura entre 2-8 °C, em local isento de humidade [1].

Em cada armazém os produtos encontram-se dispostos alfabeticamente, em local identificado pelo código de barras e pela designação comum internacional (DCI). Sempre que se justifique, é feita a rotulagem dos medicamentos rececionados (medicamentos que não contêm toda a informação para a distribuição em dose unitária) antes do seu armazenamento. Uma outra consideração que é tida em conta no armazenamento corresponde à organização dos produtos por ordem crescente de prazo de validade, para que o produto com o prazo mais curto seja o primeiro a sair.

Ainda neste contexto, e com a finalidade de diminuir os erros no circuito do medicamento, os SF do CHCB apresentam uma sinalética integrada na metodologia de armazenamento. Por exemplo, para o mesmo medicamento disponível em dosagens diferentes e armazenado na mesma gaveta, utilizam-se cores indicativas de dosagem: vermelho (dosagem mais alta), amarelo (dosagem intermédia) e verde (dosagem mais baixa). Por sua vez, os medicamentos definidos como potencialmente perigosos e de elevado risco para o doente são sinalizados com o sinal de perigo. Os medicamentos com embalagens idênticas quando armazenados na mesma gaveta, ou lado a lado na prateleira são sinalizados com o sinal rodoviário de “STOP”. Também nos fármacos com nomes idênticos (“look-alike, sound-alike”) a porção do nome que difere é enfatizada em letras maiúsculas.

A prática diária permitiu-me familiarizar com esta metodologia de armazenamento. Neste âmbito procedi ao armazenamento, à conferência de *stocks*, de prazos de validade, bem como a movimentações entre os diferentes armazéns do serviço. O controlo de validades é feito mensalmente para todos os armazéns (incluindo os *Pyxis*), onde é verificado a existência de artigos cuja validade termina dentro de 4 meses. No final é elaborada uma lista que é posteriormente avaliada pelo farmacêutico afeto ao setor de logística relativamente à possibilidade de consumo nos próximos meses, à possibilidade de troca com os fornecedores ou outros hospitais, ou em último caso, à necessidade de abate ao *stock*. A conferência de *stocks* é realizada diariamente (inventário permanente), comparando o resultado da contagem com o *stock* informático, desenvolvendo assim uma gestão minuciosa dos produtos e despistando possíveis erros. Para os medicamentos existentes nas enfermarias o controlo do *stock* deve ser feito de 3 em 3 meses.

Tendo em conta a conjuntura atual a necessidade de rentabilizar os recursos e evitar desperdícios é determinante. Assim, os SF do CHCB têm descrito critérios para a aceitação, validação e receção de medicamentos oferecidos por profissionais do hospital, doentes ou familiares com o intuito de serem aproveitados e usados pela instituição. A este nível, tive a oportunidade de participar neste circuito, no que se refere à triagem das ofertas recebidas e ao respetivo registo quantitativo e qualitativo [3].

## **2.3 - Distribuição**

A distribuição de medicamentos é uma função dos SF que, com metodologia e circuitos próprios, torna disponível o medicamento correto, na quantidade e qualidade certas, para cumprimento da prescrição médica proposta, para cada doente e todos os doentes do hospital. Como nem sempre é viável a distribuição de medicamentos em dose unitária, existem alternativas de distribuição de medicamentos tendentes a melhorar a eficácia e segurança do sistema de distribuição tradicional. Com este objetivo, poderão coexistir, complementando-se, mais que uma variante do sistema de distribuição tradicional [1].

### 2.3.1 - Distribuição clássica, reposição de *stocks* nivelados e distribuição semiautomática

No CHCB o armazém central aprovisiona os medicamentos para os armazéns periféricos e para os serviços utilizadores, sendo a distribuição feita por requisição eletrónica a partir de um perfil de *stock* pré-definido (sistema clássico ou tradicional), ou por carregamento e troca de carros também com *stock* pré-definido (reposição de *stocks* nivelados), ou ainda por distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*. A distribuição tradicional é pedida pelo serviço aos SF, sendo atendidos os pedidos chegados até às 14 horas do próprio dia. Este tipo de distribuição é feito pelos SF do CHCB para: todos os *stocks* de apoio à dose unitária existentes nas enfermarias com internamento, consultas externas, serviços de apoio clínico, hospital de dia, injetáveis de grande volume, desinfetantes, pomadas e cremes de uso geral, armazéns periféricos. No caso da distribuição clássica por reposição de *stocks* nivelados com troca de carros é verificada a composição do *stock* em relação ao que está pré-definido. A quantidade em falta para o *stock* máximo é dispensada e imputada ao serviço em causa, com o auxílio de um PDA. Nestes casos, a validade da medicação no carro é também verificada mensalmente. Este sistema de distribuição está em vigor no CHCB para: a unidade de cirurgia ambulatória, a urgência obstétrica, a unidade de cuidados intensivos (UCI), a unidade de acidentes vasculares cerebrais, e viatura médica de emergência. Por fim, na distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*, os consumos são gerados pelos enfermeiros ao retirarem a medicação do sistema. A reposição para os níveis máximos é desenvolvida em dias estabelecidos, com base numa lista gerada informaticamente. Importa salientar que em qualquer um dos casos (distribuição tradicional, com ou sem troca de carro e semiautomática) a definição do *stock*, bem como a periodicidade de reposição é feita pelo farmacêutico responsável pela logística, enfermeiro-chefe e o diretor do serviço de cada unidade, assim como posteriores atualizações. O controlo de *stocks* e validades realizado pelos SF permite também avaliar o enquadramento do *stock* pré-definido com as necessidades do serviço, desenvolvendo uma gestão racional dos produtos [2, 3].

Neste âmbito realizei os três tipos de distribuições referidas anteriormente. Por exemplo, tive a oportunidade de proceder à distribuição semiautomática em distintos serviços, nomeadamente no bloco operatório, onde estão estipuladas normas específicas no acesso ao mesmo. Para além disso, constatei que a distribuição tradicional acarreta algumas desvantagens, tanto para o doente, como para o próprio hospital, nomeadamente:

- A acumulação desnecessária de produtos;
- Maior desperdício de medicação e outros produtos farmacêuticos, por ser mais difícil realizar o controlo dos mesmos;
- A restrição do acesso do farmacêutico ao perfil farmacoterapêutico do doente, impedindo a prevenção de interações medicamentosas, reações adversas, erros de dosagem e de administração da medicação.

Estes inconvenientes justificam o facto da distribuição tradicional ser apenas realizada para os medicamentos que devam necessariamente existir nos serviços clínicos. O despacho conjunto dos Gabinetes dos Secretários de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 30 Dezembro de 1991, publicado no Diário da Republica nº 23 - 2ª série de 28 de Janeiro de 1992, converte em imperativo legal, o sistema de distribuição de medicamentos, que anos de experiência e reflexão continuam a demonstrar como sendo o mais seguro e eficaz: o sistema de distribuição individual diária em dose unitária [1].

### 2.3.2 - Distribuição personalizada e distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU)

No sistema de distribuição de medicamentos em dose unitária, todas as funções inerentes, nomeadamente reembalagem, interpretação da prescrição médica, elaboração do perfil farmacoterapêutico e distribuição são coordenadas pelos SF. Todas as prescrições médicas são revistas e validadas pelo farmacêutico. Qualquer questão relacionada com a prescrição é resolvida de imediato com o prescritor. Os medicamentos são dispensados em gavetas por dose unitária, e distribuídos de acordo com o perfil farmacoterapêutico do doente, para um período máximo de 24 horas, sempre que possível por toma. No caso de feriado e fim de semana o período de distribuição corresponde a 48 e 72 horas respetivamente. A distribuição de medicamentos por este sistema visa:

- Aumentar a segurança no circuito do medicamento;
- Conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes;
- Diminuir o risco de interações;
- Racionalizar melhor a terapêutica;
- Reduzir o tempo e trabalho dos enfermeiros destinados à gestão e preparação de medicamentos, o que lhes permite dedicarem mais tempo aos cuidados dos doentes;
- Atribuir mais corretamente os custos [1-3].

No CHCB a prescrição médica pode ser informatizada ou manual, o que neste último caso obriga à transcrição da mesma. O registo individualizado e informatizado da medicação que o doente recebe enquanto está internado, permite a monitorização e a validação da terapêutica no sistema de gestão integrado do circuito do medicamento (SGICM). No momento da validação devem ser consideradas:

- Possíveis duplicações;
- Possíveis doses, vias ou frequências incorretas;
- Possíveis interações;
- Possíveis alergias;
- Cumprimento do guia farmacoterapêutico do CHCB;
- Prescrição de fármacos de justificação obrigatória;

- Verificar a relação com a medicação prescrita anteriormente;
- Avaliar se é um medicamento de distribuição tradicional;

A validação e a transcrição das prescrições médicas foram atividades que acompanhei na rotina diária. Aquando deste processo foi necessário, por vezes, recorrer a fontes de informação, como o resumo das características do medicamento (RCM), prontuário terapêutico e outra literatura de referência para avaliar a coerência de certas prescrições.

Após a validação, o farmacêutico procede à emissão do perfil farmacoterapêutico para cada serviço de internamento, sendo este enviado para os sistemas semiautomatizados KARDEX e FDS (*Fast Dispensing System*). Nos SF do CHCB a preparação da medicação é feita através do KARDEX e da FDS, por técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT). A FDS desenvolve a reembalagem de formas orais sólidas, podendo fazê-lo por doente (ver seção 3.5), e o KARDEX permite desenvolver uma DIDDU robotizada por doente/medicação do serviço. Estes sistemas possibilitam:

- A redução do tempo da distribuição e do número de erros;
- Racionalizar os *stocks* nas unidades de distribuição;
- Melhorar a qualidade do trabalho executado [2].

Sempre que necessário o TDT recorre ao *stock* de apoio da sala onde é preparada a medicação. As gavetas nas quais é colocada a medicação são identificadas por serviço, nome do doente, número de processo e dia da distribuição. Um dos cuidados que é tido em conta na identificação das gavetas consiste no realce de nomes semelhantes entre doentes (quando os dois primeiros nomes são os mesmos), de forma a evitar erros no momento da distribuição. A medicação que por razões físicas não pode ser distribuída nas gavetas é devidamente identificada por doente e, enviada na caixa correspondente ao serviço. Por sua vez, é de realçar que a medicação de conservação em frigorífico é retirada do mesmo imediatamente antes do envio, estando inscrito na gaveta a necessidade de recolher esta medicação para ser enviada ao serviço. Tanto os produtos que exigem conservação no frio após a distribuição, como aqueles que são de diluição obrigatória antes da administração são devidamente assinalados com uma etiqueta.

Posteriormente, o farmacêutico realiza a conferência da medicação dos serviços preparados em dose unitária, com o objetivo de rastrear possíveis erros na DIDDU. A entrega da medicação é então realizada por um assistente operacional dos SF, sendo registado em impresso adequado quem envia a medicação, quem a transporta e quem a recebeu.

Ao longo do dia, os médicos vão realizando alterações nas prescrições: alterações em doentes já internados, altas, transição de serviço, tal como o internamento de novos doentes. Desta forma, as prescrições vão sendo atualizadas pelo farmacêutico até ao envio da medicação para o serviço, sendo este que procede às alterações nas gavetas. Caso a medicação já tenha sido enviada, a distribuição é feita de forma personalizada, ou seja, individualmente para o doente. A este nível, o pedido é caracterizado como urgente, realizado

por via informática e recolhido por uma auxiliar afeto ao serviço. Estas alterações às gavetas e a distribuição personalizada também exigem conferência por parte de outro farmacêutico. Fora do horário de funcionamento da farmácia, são apenas solucionadas situações de carácter urgente, encontrando-se um farmacêutico de prevenção para dispensar medicação urgente que não exista no *stock* dos serviços [1, 3].

Neste setor procedi também à conferência diária das gavetas de cada serviço, às alterações da prescrição, bem como à dispensa de pedidos urgentes. Participei ainda no registo de não conformidades, indicadores e objetivos relacionados com a DIDDU, no âmbito do sistema de gestão da qualidade.

### 2.3.3 - Distribuição a doentes em ambulatório

Atualmente, um número significativo de doentes pode realizar os seus tratamentos em regime de ambulatório, com as seguintes vantagens:

- Redução dos custos relacionados com o internamento hospitalar;
- Redução dos riscos inerentes a um internamento (p.e. infeções nosocomiais);
- Possibilidade do doente continuar o tratamento no seu ambiente familiar.

A dispensa de medicamentos a doentes em regime ambulatório, por parte dos SF hospitalares, surge da necessidade de se fazer face a situações de emergência em que o fornecimento dos mesmos não possa ser assegurado pelas farmácias comunitárias, bem como da necessidade de vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas, e terapêuticas prescritas em estabelecimentos de cuidados de saúde diferenciados. Esta vigilância e controlo são exigidos pelas características próprias das patologias, pela carga tóxica potencial dos fármacos utilizados no seu tratamento e também, muitas vezes, pelo seu elevado valor económico [1, 2].

Para que esta distribuição seja feita em condições apropriadas e sejam cumpridos os objetivos desejados, é da maior importância que estejam disponíveis instalações reservadas (para que a informação ao doente se possa fazer de modo confidencial) e facilmente acessíveis aos doentes. No CHCB o ambulatório possuiu um pequeno armazém, assim como, um sistema robotizado de dispensa integrado no SGICM (Consis). Além disso, o sistema informático presente contempla, como desejado, o perfil farmacoterapêutico do doente, entre outras informações importantes sobre os doentes externos: consultas efetuadas, médico prescritor, farmacêutico responsável pela dispensa, medicamentos dispensados e respetiva data e, caso se aplique, o diploma legal ou a autorização do CA ao abrigo da qual é efetuada a cedência.

Os SF do CHCB desenvolvem a dispensa gratuita de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório, atendidos nas consultas externas deste hospital. Podem ainda ser cedidos medicamentos a doentes que não sejam atendidos nas consultas do CHCB, em situações que melhorem a acessibilidade ao medicamento. Nestes casos, os produtos dispensados são faturados à respetiva instituição onde é feita a consulta e a prescrição do

medicamento, ou à Associação Regional de Saúde competente, quando a prescrição tem origem num consultório particular. Essa dispensa compreende medicamentos cujo fornecimento se encontra abrangido pela legislação (Anexo 7) ou autorizado pelo CA. Das patologias não legisladas para a cedência de fármacos em ambulatório é de enunciar: a hepatite B, hipertensão pulmonar, transplantados hepáticos e de intestino, VIH/SIDA (outros anti-infecciosos), osteoporose grave, e transplantação (novos imunossuppressores e antivíricos) [3].

Importa ainda referir, que os SF podem proceder à venda de medicamentos. De acordo com o Regulamento Geral da Farmácia Hospitalar, só é permitida a venda de medicamentos ao público quando:

- Na localidade não exista farmácia particular;
- Existe emergência individual ou coletiva que permitam constatar não haver no mercado local os medicamentos necessários;
- Quando as farmácias pertençam à Santa Casa da Misericórdia detentora de alvará de venda ao público (decreto-lei nº 44204, de 22 de Fevereiro de 1962).

Nestes casos o preço de venda hospitalar dos medicamentos não se encontra regulamentado, devendo este, pelo menos, ser igual ao custo de aquisição [2].

A distribuição em regime de ambulatório é realizada mediante uma prescrição médica (informática ou em papel). Esta prescrição deve apresentar: a identificação do doente e do médico, a indicação que foi emitida no CHCB, a data de emissão e os medicamentos prescritos por DCI. Este pode ainda contemplar a duração do tratamento, ou a data da próxima consulta, informando sobre o número total de unidades a dispensar. O farmacêutico deve assumir medidas que procurem evitar o desperdício da medicação disponibilizada aos utentes, nomeadamente exercendo um controlo apertado sobre a medicação fornecida. Assim, para situações em que o tratamento é superior a um mês, os medicamentos são fornecidos para um período mensal de tratamento, à exceção dos contraceptivos, que podem ser dispensados para três meses. Relativamente aos hemoderivados, a dispensa em regime de ambulatório só é feita perante a apresentação da prescrição médica desenvolvida em impresso adequado [*Despacho nº 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, nº 251, de 30 de Outubro de 2000*] (seção 2.4). Também neste setor todas as prescrições são adequadamente validadas pelo farmacêutico [1-3].

A filosofia de distribuição em ambulatório remete para uma dispensa personalizada, onde o farmacêutico como especialista do medicamento e, atendendo à sua posição estratégica, é responsável pela transmissão de informação e aconselhamento, com o intuito de:

- Promover a utilização correta dos medicamentos;

- Fomentar a adesão do doente à terapêutica, cedendo-lhe a informação de modo a que, este possa tomar conscientemente as suas decisões sobre o tratamento a que vai ser submetido e compreenda as implicações dos seus atos;
- Fomentar a comunicação entre doentes e prestadores de cuidados de saúde [1, 2].

Neste sentido, o aconselhamento verbal que é feito no ato da dispensa deve ser reforçado com material em suporte de papel. Os SF do CHCB pautam por disponibilizar aos doentes guias informativos onde se encontram descritos, em linguagem simples e compreensível: nome, dosagem e forma farmacêutica do medicamento, condições de armazenamento, advertências e precauções a tomar durante a administração, bem como os possíveis efeitos secundários. Além disso, o respetivo folheto possui o contacto dos SF, que em caso de dúvida permite aos doentes entrar em contacto com um farmacêutico. Quando se justifique, são também anexados à medicação que é dispensada pictogramas que auxiliem o uso racional do medicamento. Uma outra abordagem que é feita no CHCB para consciencializar os doentes e promover a adesão à terapêutica consiste em emitir um documento com o custo do fármaco (para terapêuticas com custo superior a 300 euros). No decorrer do estágio tomei contacto com estes métodos informativos. Foi-me também possível ceder os mesmos em complemento à distribuição em regime de ambulatório, concluindo que estes detêm um carácter educativo, e permitem lembrar o doente de fatores determinantes aquando do uso do medicamento.

No momento da dispensa é necessário identificar o episódio no qual o medicamento foi prescrito, o médico prescriptor e realizar o registo: da medicação dispensada por lote no processo informático do doente; da pessoa que levanta a medicação. Após terminar a dispensa, o próprio sistema gera um número de imputação correspondente a cada dispensa. Caso a receita seja em formato de papel os elementos enunciados anteriormente são registados nesta.

Outra forma de dispensa autorizada no CHCB corresponde ao envio excecional da medicação pelo correio, para doentes que residam a mais de 25 km do hospital. A medicação que é enviada é de baixo custo e não exige condições especiais de conservação, sendo possível o fornecimento para dois meses em determinados fármacos. Os derivados do plasma, os contraceptivos orais, a talidomida e os fármacos termolábeis nunca são enviados pelo correio.

Ainda dentro deste setor participei diariamente na conferência das dispensas, atividade que é realizada no dia seguinte à cedência. Este processo visa certificar: o medicamento cedido e a quantidade, o centro de custo ao qual se imputou a medicação e o lote registado. Qualquer não conformidade é corrigida de imediato, sendo a receita posteriormente arquivada ou enviada para a faturação. Semanalmente, é também realizada a conferência do *stock* do armazém do ambulatório (à exceção dos estupefacientes e psicotrópicos sujeitos a circuito especial), a qual integrei rotineiramente.

É também de salientar a articulação que o farmacêutico desenvolve no que diz respeito às questões burocráticas da faturação. Todo o receituário em que os encargos sejam

da responsabilidade de qualquer subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade pública ou privada é enviado para os Serviços Financeiros do hospital [3].

Por fim, como o ambulatório é o setor dos SF que interage diretamente com os doentes, e considerando que o objetivo principal dos Cuidados Farmacêuticos é a qualidade de vida e o bem-estar dos mesmos, torna-se imprescindível avaliar a sua satisfação relativamente a este serviço. Pretendendo melhorar continuamente, os SF do CHCB realizam questionários aos seus doentes em regime de ambulatório, processo no qual participei.

### 2.3.4 - Medicamento sujeitos a controlo especial

A este nível acompanhei o circuito especial de distribuição dos estupefacientes e psicotrópicos (EP) e dos hemoderivados, sendo que no CHCB são ambos da responsabilidade do farmacêutico afeto ao ambulatório.

#### 2.3.4.1 - Estupefacientes e psicotrópicos

Relativamente aos EP, as suas características específicas, que os tornam passíveis de conduzir a abusos no seu consumo, nomeadamente por compreender fármacos de ação no sistema nervoso central, de janela terapêutica bastante estreita e que condicionam dependência física e psíquica, bem como fenómenos de tolerância aos medicamentos determinam um controlo rigoroso e transparente em toda a instituição. Estes medicamentos estão sujeitos a legislação especial: *Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de Janeiro*, que estabelece o “Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos”, *Lei nº 45/96 de 22 de Janeiro*, que define a “Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos”. Nos SF o acesso a estas substâncias e o seu respetivo circuito é limitado ao farmacêutico.

No CHCB todos os movimentos de EP entre os SF e os serviços do hospital são registados e efetuados num livro de registos emitido pela imprensa nacional da casa da moeda. Cada requisição (Anexo 8) é constituída por original e duplicado. Cada serviço apresenta um cofre no qual se encontra um *stock* de EP definido (à exceção dos serviços equipados com *Pyxis*: urgência geral e pediátrica e bloco operatório). Normalmente, as requisições feitas visam repor o que foi utilizado para um doente. Esta cedência é feita mediante a apresentação do respetivo impresso, devidamente preenchido e assinado pelo diretor do serviço ou substituto legal (importa referir, que nos serviços equipados com *Pyxis* este impresso foi substituído por uma listagem específica, autorizada pelo INFARMED). Cada requisição apenas pode conter uma única substância ativa, na qual o enfermeiro deve colocar a identificação do doente (nome e nº do processo), o medicamento, a dosagem, o lote, a data da administração e o enfermeiro que fez a administração. No momento da reposição o farmacêutico atesta a conformidade dos registos efetuados e assina a requisição, sendo assim resposta a quantidade que foi gasta. O original fica nos SF e o duplicado acompanha os EP para o serviço onde foi feita a reposição. Os EP são imputados ao serviço por lote, salvaguardando o registo exato do que está presente nos diferentes serviços. Posteriormente,

todos os registos são conferidos por um farmacêutico, sendo feito um balanço de todos os movimentos de EP realizados no hospital, que é enviado trimestralmente para o INFARMED pela assistente técnica dos SF do CHCB [1-3].

No que se refere ao armazenamento nos SF do CHCB, este tipo de substâncias é guardado num cofre de fechadura dupla de acordo com a metodologia de armazenamento já salientada anteriormente. As auditorias internas que são feitas ao *stock* assumem particular relevância neste caso. A contagem de todo o *stock* dos EP da farmácia é feita todas as semanas (todas as sextas-feiras) por um farmacêutico em conjunto com o assistente técnico dos SF. Já nos serviços, este processo é realizado mensalmente pelo farmacêutico, sendo também consideradas as validades. Estas ações são registadas em mapas de controlo que são arquivados [3].

Dentro deste circuito especial participei no processo de conferência dos *stocks*, tanto nos serviços clínicos, como nos SF. Além disso, acompanhei a atividade de reposição e validação dos registos inerentes a esta. A exigência de todas estas questões burocráticas clarificou bem o controlo apertado que é realizado para estas substâncias.

#### 2.3.4.2 - Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados (derivados do plasma), como medicamentos sujeitos a controlo especial, encontram-se regulamentados no que concerne à sua requisição, distribuição e administração pelo *Despacho n.º 1051/2000, de 14 de Setembro (DR, 2.ª Série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000)*. A encomenda destes produtos deve ser sempre acompanhada da cópia do certificado de aprovação emitido pelo INFARMED e, preferencialmente, também dos correspondentes boletins analíticos. Esta documentação fica arquivada nos SF e é considerada no momento da dispensa [2]. Em termos de armazenamento, no CHCB os hemoderivados estão presentes no armazém do ambulatório (fornecido pelo armazém central), onde é feita a articulação com o circuito de hemoderivados da instituição. Aqueles que necessitam de condições especiais de conservação são armazenados no frigorífico.

Todo este circuito é registado num impresso de modelo próprio (Anexo 9), constituído por duas vias (uma para a farmácia e outra para o serviço), com o qual contatei diariamente. A dispensa destes produtos pelos SF só é realizada mediante a apresentação deste impresso devidamente preenchido pelo serviço requerente (Quadro A - identificação do médico e do doente; Quadro B - justificação clínica). Desta forma, cabe mais uma vez ao farmacêutico a validação da respetiva prescrição/requisição. Em caso de conformidade, o farmacêutico procede ao preenchimento do último quadro do impresso (Quadro C - distribuição), sendo este ainda assinado pelo funcionário do serviço a quem é entregue o hemoderivado. Cada unidade é também identificada com o doente e serviço requisitante através de uma etiqueta. No momento da imputação, o farmacêutico deve ter em conta o lote dispensado (também registado no impresso), bem como o número gerado na imputação, que deve ser registado na via do impresso que fica nos SF. É ainda de salientar, que a via do impresso enviada para o

serviço juntamente com a medicação é preenchida pelo enfermeiro que faz a administração (Quadro D). Caso os produtos não sejam administrados, estes devem ser devolvidos obrigatoriamente aos SF no prazo de 24 horas. O enfermeiro regista na via do serviço a devolução, e o farmacêutico que recebe o medicamento faz o mesmo [1-3].

Os medicamentos hemoderivados podem ainda ser dispensados em regime ambulatorio para um doente. Porém, durante o meu estágio, apenas tive a oportunidade de acompanhar a distribuição para os serviços clínicos da instituição.

O circuito de hemoderivados é fechado quando o farmacêutico, após o término do tratamento do doente, analisa a conformidade da via do impresso que seguiu para o serviço. Esta análise tem em conta o preenchimento do último quadro: data de administração, dose, quantidade administrada, lote, assinatura do enfermeiro que administrou.

### 2.3.4.3 - Medicamentos não incluídos no formulário

O FHNM define-se, tal como foi anteriormente descrito, como um documento orientador, onde constam um conjunto de medicamentos considerados relevantes para utilização terapêutica na maioria das situações clínicas vividas em contexto hospitalar, sendo o guia farmacoterapêutico do hospital feito à imagem deste. Em regra, os medicamentos utilizados no âmbito hospitalar pertencem ao FHNM e ao guia farmacoterapêutico do hospital. Porém, em determinadas situações o médico pode considerar que existe uma terapêutica extra-formulário que seja mais adequada para o doente. Assim, sempre que se justificar, o médico prescriptor poderá solicitar ao hospital a introdução de um novo fármaco no formulário do próprio hospital ou, alternativamente, solicitar autorização para a sua utilização excepcional. Neste contexto, cabe à CFT decidir a utilização pontual do fármaco extra-formulário, ou a sua inclusão no guia do hospital (caso se aplique).

Durante o estágio não presenciei nenhum caso deste género.

## 2.4 - Produção e controlo

### 2.4.1 - A Farmacotecnia

O setor de farmacotecnia dos Serviços Farmacêuticos (SF) é justificado pelo facto de muitos produtos lançados no mercado pela indústria farmacêutica apresentarem limitações de dose, estabilidade e formulação face ao que é exigido no âmbito hospitalar. Assim, os SFH vêem-se na obrigação de responder a estas limitações através da preparação de medicamentos que são cada vez mais individualizados e adaptados a cada doente, nomeadamente no que diz respeito à sua idade, sexo ou patologia. Na Farmácia Hospitalar (FH) executam-se, na atualidade, preparações farmacêuticas que se destinam essencialmente a:

- Doentes individuais e específicos (fórmulas pediátricas por ex.);
- Reembalagem de doses unitárias sólidas;
- Preparações assépticas (soluções e diluições de desinfetantes);

- Preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas [2].

#### 2.4.2 - Preparação de nutrição parentérica/misturas intravenosas (MIV)

Nos indivíduos saudáveis e na maioria dos doentes, os nutrientes são veiculados pelos alimentos. Cada pessoa apresenta necessidades individuais em macro e micronutrientes que devem ser adquiridas de forma equilibrada, de forma a manter a homeostasia ou a corrigir desequilíbrios nutricionais. A nutrição parentérica (NP) consiste no fornecimento de nutrientes vitais (lípidos, proteínas, hidratos de carbono, oligoelementos e vitaminas) através da via endovenosa, sempre que a nutrição entérica não é possível, ou em situações em que esta não é suficiente. A definição das necessidades energéticas diárias totais depende do estado nutricional do doente. Esta avaliação é feita com base no peso, na altura, em índices fisiológicos e bioquímicos, e com base nas co-morbilidades associadas [7]. Cabe ao Farmacêutico Hospitalar a validação da prescrição, a preparação e a distribuição da NP [2].

As formulações de NP podem ser adquiridas comercialmente, sob a forma de bolsas para reconstituição, ou serem preparadas de raiz. No CHCB a preparação da NP é feita a partir de bolsas adquiridas comercialmente, divididas em três compartimentos (lípidos, proteínas e hidratos de carbono), as quais podem ser suplementadas com vitaminas, oligoelementos e alanina-glutamina. O facto de existir uma divisibilidade entre os três constituintes garante a estabilidade necessária durante o armazenamento da bolsa, sendo que após a reconstituição a mesma só é estável durante 6 dias em refrigeração, mais 24 horas à temperatura ambiente. Para além disso, como podem ser administradas tanto por cateter central, como periférico, este tipo de produto reúne um conjunto de características próprias: esterilidade, ausência de pirogénios e de toxicidade e osmolaridade e densidade adequadas. Consoante as propriedades osmóticas existem dois tipos de bolsas, um tipo adequado para uma administração em veia periférica e outro em veia central (bolsas periféricas e centrais respetivamente). Por sua vez, estas possuem ainda diferentes volumes, o que determina o aporte calórico total fornecido ao doente. A este nível, a velocidade de perfusão da mistura é definida com base nas exigências nutricionais do doente ao longo do tempo e na estabilidade da bolsa à temperatura ambiente [7].

A preparação de medicamentos estéreis necessita de cuidados especiais. Esta preparação efetua-se em áreas limpas (salas de preparação), com antecâmaras de passagem obrigatória, onde o operador se equipa com o vestuário adequado: luvas, touca, bata e máscara. O ar dentro da zona de preparação é condicionado e filtrado (filtros HEPA<sup>1</sup>), estando a sala equipada com uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal (CFLH). Por sua vez, verifica-se uma pressão positiva dentro da sala que salvaguarda o produto da contaminação. O controlo diário desta pressão, assim como da temperatura, constituem procedimentos chave na garantia das condições ideais de manipulação. Também a entrada de qualquer produto para o interior do módulo limpo é feita através de um sistema de duas portas

---

<sup>1</sup> Filtro HEPA: também designados como filtros absolutos, possuem a capacidade de remover 99,97% de todas as partículas do ar maiores ou iguais a 0,3 µg.

(transfere), estando uma porta obrigatoriamente fechada enquanto a outra estiver aberta [1, 2].

O setor de farmacotecnia do CHCB está dotado de um sistema modular de salas limpas, constituído por duas salas, uma para a preparação de citotóxicos, e outra para a preparação de misturas intravenosas com as características descritas acima.

No decorrer do estágio procedi à preparação de várias bolsas de NP sob supervisão farmacêutica, tendo acompanhado de perto o circuito e a gestão farmacêutica feita neste contexto. Antes de iniciar a preparação é necessário proceder-se à validação da prescrição, e à confirmação da necessidade da bolsa com o serviço em questão. Por vezes, uma determinada bolsa não é administrada e, estando dentro da estabilidade preconizada, pode ser reaproveitada para outro doente. Esta gestão permite rentabilizar ao máximo as misturas intravenosas preparadas. Tendo por base a filosofia do sistema de gestão da qualidade, a fase seguinte consiste no registo dos protocolos e dos produtos a usar (por lote), com subsequente impressão dos rótulos por via informática. Posteriormente as condições para manipular com segurança e qualidade devem ser asseguradas (Tabela 18), nomeadamente que a CFLH está ligada, pelo menos há 30 minutos.

Tabela 18: Valores de pressão e temperatura aceitáveis no módulo de preparação de MIV.

Temperatura	Pressão	
21±2,5°C	Antecâmara	Sala de preparação
	1-2mmH <sub>2</sub> O	3-4mmH <sub>2</sub> O

A CFLH é desinfetada com álcool a 70° e todo o material utilizado deve ser pulverizado com este antes de ser inserido no transfere. A técnica de manipulação é realizada cuidadosamente no espaço abrangido pela CFLH (permitindo a circulação de ar a 15 cm da parte frontal), pois é nesta área que estão garantidas as condições de assepsia. Antes, durante e depois da preparação de MIV, devem realizar-se verificações da mistura em termos de identificação, cor e limpidez. Como as bolsas são aditivadas com solutos, a possibilidade de ocorrer a formação de precipitados tem que ser rastreada. Importa também referir que, semanalmente, é preparada uma bolsa que é enviada para avaliação microbiológica, de modo a aferir acerca da esterilidade de manipulação. A fase final visa validar e registar a conformidade da mistura com o que é exigido, e proceder à respetiva distribuição, tendo em conta a necessidade de refrigeração [1, 2].

### 2.4.3 - Reconstituição de citotóxicos

Os protocolos terapêuticos de quimioterapia são administrados normalmente em ciclos de tratamento que exploram a associação de fármacos, com o intuito de combater a heterogeneidade e a resistência das células neoplásicas. Para muitos tipos de tumores existem já combinações estabelecidas e adequadamente validadas. As combinações de fármacos antineoplásicos são normalmente conhecidas por siglas constituídas pela primeira

letra do nome comercial ou do nome genérico. Tratando-se de fármacos que interferem diretamente com a qualidade de vida do doente, os protocolos de quimioterapia são também constituídos por pré-medicação que visa combater os efeitos adversos. São exemplo os fármacos antieméticos.

De modo a alcançar a eficácia máxima com os efeitos tóxicos mínimos, a dose de cada antineoplásico necessita de ser ajustada para cada doente, em função da sua superfície corporal. Devido às características tóxicas destas substâncias, o seu manuseamento deve obedecer a regras de segurança, nomeadamente, a reconstituição de formas farmacêuticas citotóxicas deve ser efetuada por pessoal com preparação técnica adequada, utilizando equipamento de proteção e em zonas destinadas para esse efeito. A maioria destes fármacos apresenta efeitos teratogénicos pelo que não devem ser manuseados por grávidas. O material contaminado com estas substâncias (seringas, embalagens, etc.) deve ser inutilizado de forma adequada [8]. Os riscos inerentes propulsionaram a centralização da sua preparação nos SFH, com o intuito de explorar algumas vantagens: redução do risco dos profissionais de saúde, redução do consumo de citotóxicos e material com conseqüente diminuição dos custos e aumento da qualidade das preparações. Assim, é da competência do Farmacêutico Hospitalar, a preparação e a distribuição adequada e segura dos diferentes ciclos de quimioterapia que são prescritos pelo médico diariamente [2].

Os recursos físicos necessários para a preparação dos citotóxicos são idênticos aos usados na preparação de MIV com as seguintes alterações:

- Câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFLV) da Classe II B, com preferência para as da Classe II B2, de exaustão total ou sistemas isoladores (cabines fechadas, com acesso do manipulador por mangas de borracha). Esta câmara garante não só a técnica asséptica e uma redução da probabilidade de contaminação cruzada, mas também a proteção do manipulador e do ambiente;
- Sistema modular de salas limpas com pressão de ar negativa (Tabela 19).

Tabela 19: Valores de pressão e temperatura aceitáveis no módulo de preparação de citotóxicos.

Temperatura	Pressão	
<25°C	Antecâmara	Sala de preparação
	>1mmH <sub>2</sub> O	<0mmH <sub>2</sub> O

O início da preparação de citotóxicos no setor de Farmacotecnia do CHCB carece de confirmação telefónica por parte do serviço requerente. Esta confirmação é registada por hora em impresso apropriado para o efeito, o que permite avaliar posteriormente o tempo médio de entrega das preparações, no âmbito dos objetivos da qualidade. Além disso, esse mesmo impresso funciona como ficha de registo de atividade, permitindo conhecer o grau de exposição do profissional aos citotóxicos. A validação informática do ciclo de quimioterapia com base no historial farmacoterapêutico é o próximo passo, para que se possa desenvolver o registo dos produtos que vão ser utilizados. Este procedimento deve considerar a

concordância do ciclo com os protocolos, as doses, a estabilidade e a compatibilidade. Seguidamente são impressos os mapas terapêuticos e os rótulos, que discriminam detalhadamente a composição qualitativa e quantitativa da preparação.

Posto isto, o processo de manipulação pode ser iniciado, utilizando tal como nas outras preparações estéreis, uma técnica asséptica, mas com cuidados redobrados relativamente ao risco de contaminação ocupacional. Importa salientar que para além de ser necessário que a CFLV seja ligada 30 minutos antes de se iniciar a manipulação, a mesma também deve permanecer ligada 15 a 20 minutos após terminar o trabalho. Todo o material a usar (agulhas e seringas, tesouras, tabuleiro metálico, contentores para material usado, compressas, etc.) deverá estar previamente dentro da sala limpa. Tal como acontece com as outras preparações estéreis já referidas anteriormente, o manipulador tem de fazer a limpeza e a desinfeção das mãos, equipando-se na antecâmara com bata, luvas, touca, óculos de proteção, máscara e proteção de sapatos. De acordo com o *Manual de Farmácia Hospitalar*, no CHCB são utilizadas batas impermeáveis de manga comprida com punho e máscara do tipo bico de pato. Devem também ser utilizados dois pares de luvas, onde o primeiro par deve cobrir completamente o pulso e estender-se por cima do punho da bata.

O setor de farmacotecnia do CHCB pauta por apresentar procedimentos normalizados definidos para a reconstituição dos citotóxicos, e para situações em que ocorram acidentes envolvendo os mesmos. O estabelecimento destas normas de atuação assume particular relevo quando pretendemos salvaguardar a polaridade entre quimioterapia e biossegurança. Aquando da preparação existem algumas normas que devem ser tidas em conta:

- No início e no fim da manipulação as superfícies devem ser limpas com álcool a 70%;
- A porta de vidro frontal da camara de fluxo de ar laminar deve estar posicionada de forma a proteger convenientemente o operador; caso esteja demasiado elevada é acionado um alarme sonoro, que alerta o preparador para a necessidade de a colocar numa posição mais baixa;
- É necessário proceder-se à desinfeção das superfícies das ampolas/frascos e dos locais de inserção das agulhas com álcool a 70°;
- Evitar a formação e inalação de aerossóis (gaze na junção do corpo da seringa com a agulha);
- Usar seringas *luer-lock*;
- Utilizar sistemas que evitam agulhas (*spikes*);
- Usar seringas com capacidade superior ao volume a ser preparado;
- Ampolas abertas com gazes esterilizadas para evitar a contaminação e derrames;
- Para cada citotóxico diferente deve utilizar-se material diferente;
- Evitar pressão positiva nos frascos;
- Os resíduos provenientes da manipulação de citotóxicos devem ser incinerados a uma temperatura mínima de 1100 °C. Estes devem estar devidamente identificados com um rótulo contendo a indicação: “Lixo Citotóxico”. A

eliminação de material cortante deve ser feita na *biobox* que posteriormente também é colocada em sacos de cor vermelha para incineração. Também as luvas, bem como o restante equipamento deverão, após a conclusão da preparação, ser colocados nestes sacos;

- O produto final deve garantir: esterilidade, diluição, concentração, veículo, e acondicionamento correto, identificação, proteção da luz caso necessário (papel de alumínio), e um armazenamento nas condições ideais (2-8 °C) [1, 2].

Após a conclusão do trabalho, cada preparação é confirmada em relação ao que foi prescrito, tendo também especial atenção para a integridade física das embalagens, prazo de validade, ausência de precipitados e de partículas em suspensão. Esta avaliação determina a conformidade, ou não da preparação com o que está preconizado. Em caso de não conformidade deve ser elaborado um relatório que justifique a rejeição da preparação.

Por fim, a distribuição do citotóxico para o serviço onde vai ser administrado é feita pelo assistente operacional, em malas herméticas identificadas com o rótulo “citotóxico”.

#### 2.4.4 - Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

A preparação de formas farmacêuticas não estéreis é regulada pelos *Decretos de Lei nº 90/2004, de 20 de Abril, e nº 95/2004, de 22 de Abril, e deve ser orientada pelas boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em Farmácia de Oficina e Farmácia Hospitalar, aprovadas por Portaria nº 594/2004, de 2 de Julho*. Neste âmbito cabe ao farmacêutico hospitalar a preparação, validação e supervisão de todo o circuito de manipulação [9].

Os medicamentos manipulados são preparados na sequência de uma prescrição médica com origem no ambulatório ou na dose unitária em que a entrega é calendarizada ou com origem no ambulatório de carácter urgente. Para além disso, um determinado serviço pode também requerer preparações destinadas a fins de diagnóstico. O pedido de aquisição do manipulado é recebido e avaliado pelo farmacêutico responsável, em relação à segurança do medicamento no que respeita às dosagens das substâncias ativas e à inexistência de incompatibilidades e interações que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente. Posteriormente, este emite a ficha de preparação e o respetivo rótulo. Nesta ficha devem constar:

- Data de preparação;
- Designação atribuída à preparação a efetuar com a indicação da concentração, se aplicável;
- Quantidade a preparar;
- Identificação informática do lote;
- Fórmula, onde deverão estar descritas todas as matérias-primas a utilizar e respetivas quantidades para preparar uma determinada quantidade de produto acabado;

- Material e equipamento;
- Técnica de preparação;
- Ensaio de verificação;
- Material de embalagem, com indicação do nº de lote e origem;
- Modelo de rótulo;
- Prazo de utilização e condições de conservação;
- Bibliografia [9].

Com o intuito de aumentar a segurança e a eficiência da manipulação, o sistema informático realiza a gestão e o controlo dos *stocks* de matérias-primas e produtos acabados, determinando automaticamente as quantidades necessárias para cada preparação. Assim, a ficha técnica de preparação de um manipulado é emitida tendo por base uma parametrização prévia, obtendo-se instruções de preparação uniformizadas e automaticamente adaptadas pelo computador para a quantidade de produto a preparar. Este sistema permite ainda facilitar a elaboração dos rótulos dos produtos, uma vez que evita o esquecimento de alguma informação relevante. O rótulo deve incluir: número de lote atribuído, composição quantitativa e qualitativa, forma farmacêutica e via de administração, data de preparação, prazo de validade, condições de conservação, instruções especiais, serviço de internamento e nome do doente (caso se aplique) [9].

O processo de produção e o controlo de qualidade no CHCB pode ser desenvolvido tanto pelo farmacêutico, como por um técnico de diagnóstico e terapêutica, carecendo sempre de validação farmacêutica. Uma das características da organização do laboratório de manipulação do CHCB é a existência de áreas separadas, uma para “uso interno” e outra para “uso externo”. Esta organização define o material que é usado para desenvolver preparações para uso interno e para uso externo, não sendo este misturado. Antes de se proceder à preparação, o manipulador deve assegurar-se que:

- Estão reunidas as condições ideais para a manipulação, considerando a natureza do medicamento a preparar;
- Estão disponíveis todas as matérias-primas, corretamente rotuladas e com prazos de validade em vigor, bem como os equipamentos necessários à preparação, os quais devem apresentar-se em bom estado de funcionamento e de limpeza;
- Estão disponíveis os documentos necessários para a realização da preparação farmacêutica;
- Estão disponíveis os materiais de embalagem destinados ao acondicionamento;
- A utilização de matérias-primas e de materiais de embalagem é feita em função do prazo de validade [9].

O processo de laboração é orientado pelas etapas descritas na ficha de preparação. As pesagens e medições de volumes devem ser efetuadas pelo Farmacêutico ou sob a sua supervisão, recorrendo a métodos e equipamentos de medida apropriados, de modo a obter o

rigor exigido para cada caso. Também quaisquer cálculos que sejam necessários exigem a validação farmacêutica.

De acordo com o tipo de manipulado preparado são realizados ensaios de verificação recomendados e exequíveis, nomeadamente a avaliação das características organoléticas que é de carácter obrigatório.

É também importante realçar que devem estar descritos os procedimentos e os programas desenvolvidos para controlo e calibração de todo o equipamento, a fim de assegurar a qualidade do seu funcionamento.

No decorrer do estágio acompanhei todo o processo de validação e registo de saída dos manipulados, tendo também executado, sob supervisão farmacêutica, a preparação de formol para suprir a necessidade dos serviços. Para além disso, contactei com a sinalética de segurança adotada para os manipulados e preparações farmacêuticas destinadas a fins laboratoriais preparados no CHCB. Estes pictogramas pretendem reforçar o grau de toxicidade/perigosidade e distinguir as embalagens de acondicionamento [3].

#### 2.4.5 - Reembalagem

Os SF do CHCB efetuam a reembalagem de medicamentos orais sólidos destinados ao sistema de distribuição individual diária em dose unitária e aos doentes em regime de ambulatório. Este processo é realizado em mangas adequadas por um equipamento automático (FDS), que salvaguarda a estanquicidade, proteção mecânica, proteção da luz e do ar, preservando a integridade e a atividade farmacológica da fórmula oral. Para além disso, o fracionamento e a reembalagem só é permitida quando não ocorrem alterações nas propriedades, tanto da formulação, como do fármaco (farmacocinéticas e farmacodinâmicas). Assim, são reembalados:

- Medicamentos orais sólidos que não se apresentem comercializados pela indústria nas doses prescritas;
- Medicamentos orais sólidos fornecidos pela indústria farmacêutica em embalagens múltiplas, sendo necessário reembalá-los individualmente;
- Outros medicamentos orais sólidos (comprimidos inteiros e cápsulas) não fotossensíveis e não termolábeis que permitam uma preparação mais célere da medicação individual diária em dose unitária;

As instalações dos SF do CHCB contemplam uma sala reservada e devidamente equipada para a reembalagem. Também aqui é necessário assegurar as condições de higiene e limpeza, sendo usada durante o processo uma bata, touca, máscara e luvas. É importante referir que deve reembalar-se um medicamento de cada vez, de modo a evitar erros e contaminações cruzadas. Para cada lote de medicamento reembalado é feito um registo diário que requer validação por parte do farmacêutico responsável pela área para que este seja libertado. Esta validação pressupõem uma correta avaliação da manga produzida, tanto em termos de conteúdo e integridade medicamentosa, como de rotulagem. No rótulo consta:

CHCB - Serviços Farmacêuticos, designação da substância ativa (DCI), dosagem, forma farmacêutica, lote (corresponde ao lote de origem), data de reembalagem, validade (6 meses, exceto se a validade original for inferior a este período), laboratório produtor. É ainda anexado ao registo as cartonagens dos medicamentos, como comprovativo dos fármacos reembalados. Qualquer não conformidade é registada, consistindo um indicador de qualidade da reembalagem desenvolvida (Anexo 6) [2, 3].

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir à reembalagem processada pela FDS, bem como integrar o procedimento de validação diário.

#### 2.4.6 - Controlo e garantia de qualidade no setor de farmacotecnia

Tratando-se de um setor que visa a produção de preparações farmacêuticas seguras e eficazes é necessário haver uma estrutura adequada e um sistema de procedimentos que assegure a qualidade da manipulação. Tendo em vista uma melhoria contínua, a definição de objetivos e de indicadores de qualidade pretende assegurar a idoneidade do circuito farmacotécnico (Anexo 6).

Por exemplo, no CHCB é feito semanalmente como indicador de qualidade um controlo microbiológico das bolsas de nutrição parentérica. A este nível, é escolhido o dia em que existe o maior número de manipulações, sendo preparada uma bolsa que fica em quarentena a aguardar os resultados laboratoriais. Por sua vez, é também simulada mensalmente a preparação de um citotóxico que é submetida à análise microbiológica. Trimestralmente é ainda efetuado um controlo microbiológico das superfícies e do ar laminar das câmaras. Aquando da realização deste controlo, o sistema modular de salas limpas permanecem ligados durante todo o período em que as placas de meio estão no interior da câmara.

Dentro deste contexto procedi à preparação de bolsas que foram enviadas para o controlo microbiológico. Além disso, o controlo rigoroso dos *stocks* no armazém da farmacotecnia corresponde a outro procedimento que desenvolvi na prática diária. Como já foi referido anteriormente, toda a reembalagem é também criteriosamente monitorizada (Anexo 6). Durante a validação identifiquei e registei algumas não conformidades, especialmente no fracionamento dos comprimidos reembalados.

Relativamente aos objetivos da qualidade, participei na avaliação e registo diário do tempo médio de entrega de citotóxicos preparados no serviço. Por fim, é de salientar que nas preparações que realizei procedi ao controlo e registo de qualidade adequado.

### 2.5 - Informação e atividades de farmácia clínica

Aos olhos da Farmácia Clínica, o farmacêutico hospitalar tem de fazer parte da equipa clínica, acompanhando diretamente o doente nos serviços e prestando apoio contínuo aos médicos e enfermeiros desses serviços. Esta estrutura multidisciplinar das equipas de saúde

desperta novas atividades para o farmacêutico hospitalar com o intuito de melhorar a eficiência da terapêutica.

Nos SF do CHCB as atividades de Farmácia Clínica desenvolvidas pelo farmacêutico incluem:

- Fomentar a utilização do Guia Farmacoterapêutico;
- Controlar o tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito;
- Monitorizar a utilização de medicamentos;
- Acompanhar a nutrição artificial;
- Integrar visitas/reuniões clínicas;
- Monitorizar níveis séricos de fármacos;
- Colaborar na elaboração de *guidelines* e protocolos;
- Fornecer informação de medicamentos aos profissionais de saúde pela intranet ou diretamente; e aos doentes sob a forma verbal e de folhetos informativos [3].

A informação sobre medicamentos é uma atividade tipicamente farmacêutica. O farmacêutico sempre tem proporcionado informação ao doente e conselhos sobre o uso dos medicamentos, com o objetivo de promover o uso seguro, eficaz e racional do medicamento e outros produtos do âmbito farmacêutico. A capacidade de responder com qualidade e responsabilidade às novas necessidades do doente, e da sociedade, define a competência técnica do farmacêutico, e determina o reconhecimento da sua autoridade profissional [1, 2].

Face à crescente complexidade e número de novos medicamentos, os SF requerem que seja feita uma compilação e um tratamento da informação científica sobre o medicamento, de modo a que esta seja transmitida para o doente, e para outros profissionais de saúde da instituição. Apesar de não existir um Centro de Informação sobre os Medicamentos (CIM), os SF dos CHCB estão envolvidos na transmissão de informação tanto de um modo ativo, como passivo, através de um Serviço de Informação de Medicamentos devidamente normalizado. A informação pode ser dada por qualquer farmacêutico quando solicitada, devendo este pesquisar e selecionar as fontes mais indicadas (livros, artigos, outros centros de informação). A elaboração e a comunicação da informação solicitada são realizadas sempre com apoio bibliográfico, podendo esta documentação ser enviada ao consultante. Todos os apoios informativos prestados devem ser arquivados informaticamente para posterior acesso.

Dentro deste contexto, constatei a existência de uma base de dados informática, que compila informações pertinentes relativas aos fármacos. O carácter editável desta base de dados permite que o farmacêutico, no âmbito de um processo consultivo, disponibilize uma determinada informação para toda a instituição. Ao longo do estágio foi-me mesmo possível introduzir informação relativa a uma possível interação entre dois fármacos, informação que surgiu no seguimento de uma questão feita por parte de um doente. Frequentemente, os profissionais de saúde da instituição (principalmente médicos e enfermeiros) contactam os SF com o objetivo de obter algum tipo de esclarecimento em relação a uma determinada

terapêutica (especialmente sobre a estabilidade de fármacos, compatibilidade com outros fármacos e/ou com soluções de reconstituição, administração e ainda contra-indicações e interações medicamentosas). A solicitação deste apoio informativo atesta o valor do farmacêutico enquanto especialista do medicamento e invoca o conceito de Farmácia Clínica.

Uma outra forma de ceder informação já descrita anteriormente, desta vez aos doentes, corresponde aos folhetos informativos e pictogramas elaborados pelos SF. Principalmente em regime de ambulatório, as questões colocadas pelo doente sobre a medicação são muito frequentes. A este nível acompanhei e integrei inúmeros esclarecimentos.

Não poderia deixar de referir que o farmacêutico colabora também com as diferentes comissões hospitalares, proporcionando informação necessária na atividade das mesmas e integrando a elaboração de protocolos de uso do medicamento. Além do mais, os SF do CHCB cooperam ativamente na melhoria da aplicação informática, introduzindo interações entre os medicamentos prescritos, para que no momento da prescrição seja gerado um alerta para o clínico.

## **2.6 - Farmacovigilância**

O Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) é a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do Sistema Nacional de Farmacovigilância. Todos os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos hospitalares, integram a estrutura do Sistema Nacional de Farmacovigilância, tendo a obrigação de enviar informação sobre reações adversas que ocorram com o uso de medicamentos. Assim, os hospitais constituem unidades de farmacovigilância por excelência, devido à inovação terapêutica e à agressividade de muitos dos fármacos usados nessas instituições. Nesse sentido, deve existir recolha e registo adequado de qualquer efeito adverso grave ou não esperado a um medicamento, e as notificações enviadas com a maior celeridade para o Serviço Nacional de Farmacovigilância. A formação e a sensibilização dos profissionais de saúde intervenientes no circuito do medicamento devem também ser impulsionadas [2].

No decorrer do estágio não verifiquei nenhuma notificação ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, porém contactei com notificações anteriores realizadas pelo CHCB. Neste sentido, é de realçar que primeiramente a proposta de notificação é submetida à avaliação por parte da CFT e, só depois, perante parecer favorável, é remetida ao Serviço Nacional de Farmacovigilância.

## **2.7 - Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos**

Um Ensaio Clínico (EC) consiste em qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos, de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção,

distribuição, metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia.

A realização de ensaios carece de autorização prévia do conselho de administração do INFARMED, que sujeita o protocolo a um parecer prévio da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). Esta comissão formada por profissionais das mais diversas áreas da saúde e outros tem como objetivo assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes envolvidos nos ensaios clínicos e de garantir a mesma junto do público [2, 10].

De acordo com a *Lei nº 46/2004, de 19 de Agosto*, o farmacêutico hospitalar, além de integrar a Comissão de Ética do hospital, é o responsável pelo armazenamento e dispensa dos medicamentos experimentais. Enquanto membro da Comissão de Ética do hospital, o farmacêutico hospitalar é responsável pela avaliação dos protocolos associados a cada EC.

Os SF do CHCB dispõem de um setor para apoio aos EC. A este nível, é importante salientar a presença de um gabinete onde pode ser realizado o atendimento dos participantes nos EC, a existência de armários fechados com acesso restrito para o armazenamento da medicação, bem como uma câmara frigorífica com local afeto a este setor. As condições de armazenamento dos medicamentos experimentais são escrupulosamente controladas e mantidas segundo o que foi determinado, através de termohigrómetros presentes nos referidos armários.

O circuito dos EC nos SF deve ser realizado com base em toda a documentação necessária fornecida pelo promotor do ensaio (responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento de um EC). Para cada ensaio no CHCB existe um arquivo informático de toda a documentação necessária, onde são também mantidos registos de dispensa do medicamento experimental, inventário, devolução ou inutilização com datas, quantidade, número de lote e prazo de validade. No contexto deste circuito segui alguns dos registos salientados anteriormente, tendo realizado mesmo a conferência do *stock* correspondente a dois EC em curso.

A dispensa da medicação experimental é uma atividade determinante no EC. O farmacêutico tem que prestar informação correta e adequada, de forma a garantir a adesão à terapêutica, a segurança do participante e o cumprimento de todo o protocolo. Com base na medicação devolvida pelo participante o farmacêutico desenvolve a avaliação da *compliance* e procede ao respetivo registo. Aquando o término do EC toda a documentação final deve ser arquivada durante um período de 15 anos [2, 3, 10].

## **2.8 - Farmacocinética clínica**

A Farmacocinética clínica permite estudar a evolução das concentrações do fármaco no organismo em função do tempo, podendo ser utilizada para determinar a dose de fármaco necessária para atingir uma concentração adequada no local ação. A monitorização de concentrações séricas permite à equipa clínica administrar a dose necessária de um determinado fármaco minimizando o risco de sobredosagem ou subdosagem, perigo esse que

para certas classes de medicamentos se torna de grande relevância, como é o caso de medicamentos de índice terapêutico estreito ou com elevada variabilidade farmacocinética. A Farmacocinética Clínica enquanto disciplina assistencial da decisão clínica visa a individualização/otimização posológica, de modo a obter a eficácia terapêutica máxima com a incidência mínima de efeitos adversos [2, 3].

Os SF do CHCB realizam a monitorização farmacocinética da gentamicina e da vancomicina através do programa informático *Abbottbase PKS*. A monitorização pode ser requisitada pelo médico, via impresso adequado, ou proposta pelo farmacêutico no momento da validação da prescrição. A colheita e o doseamento do fármaco em questão são solicitados ao laboratório de Patologia Clínica do CHCB. Posto isto, os SF desenvolvem a interpretação do resultado analítico tendo por base critérios farmacocinéticos, farmacodinâmicos e clínicos do doente. Através do PKS são determinados os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente, o que permite a determinação do esquema posológico mais adequado à sua situação clínica. Por fim, o impresso de monitorização é preenchido com os parâmetros calculados, com a proposta posológica e com o parecer/comentário lavrado pelo farmacêutico, sendo remetido para o serviço de internamento [3].

Esta foi uma das atividades que pude acompanhar de perto, tendo participado no seguimento dos doentes e no estabelecimento de esquemas posológicos, atendendo ao seu enquadramento clínico.

## **2.9 - Acompanhamento da visita médica e atividades farmacêuticas na enfermaria**

Indo ao encontro da Farmácia Clínica, o farmacêutico hospitalar do CHCB integra a equipa de saúde multidisciplinar que faz o acompanhamento semanal dos doentes internados. Esta cooperação entre os demais profissionais possibilita um cruzamento de conhecimentos e de pontos de vista que beneficia, em última estância, o doente e a própria instituição. A presença do farmacêutico na visita médica assegura o seguimento farmacoterapêutico junto do doente.

A visita médica foi uma das atividades clínicas em que tive oportunidade de participar. Durante esta o médico expõe para toda a equipa o quadro clínico do doente, existindo uma avaliação conjunta de possíveis decisões a tomar.

Para além da visita médica, tal como já foi referido, o farmacêutico desenvolve o controlo do tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito, disponibilizando nas enfermarias uma lista dos tempos de curso de antibioterapia e alertando o médico, caso seja necessário. A cedência de informação e a colaboração na elaboração de protocolos terapêuticos são outras das atividades levadas a cabo pelo farmacêutico na enfermaria, também já referidas. Importa ainda referir, a intervenção do farmacêutico na gestão dos *stocks* em cada enfermaria, na gestão do circuito especial de EP e na gestão do circuito de hemoderivados.

A presença regular do farmacêutico nos serviços clínicos demonstra interesse, competência, confiança e sentido de responsabilidade perante a equipa de saúde que trabalha em prol de um objetivo comum, o bem-estar do doente.

## 2.10 - Informação e documentação

O farmacêutico na sua prática diária necessita de informação baseada na evidência, imparcial, abrangente, objetiva e atual que segundo as Boas Práticas de Farmácia salvaguarde as intervenções realizadas. Os farmacêuticos devem assumir responsabilidade pessoal pela manutenção e avaliação das suas próprias competências, ao longo da sua vida profissional. A necessidade de assegurar que os farmacêuticos mantêm os seus padrões de exercício, e cumprem com os requisitos para o desenvolvimento profissional constante coloca a formação contínua em destaque [11].

É com base nestas considerações que os farmacêuticos hospitalares do CHCB participam rotineiramente em congressos, formações, e sessões clínicas, dentro ou fora da instituição. Por exemplo, o CHCB realiza frequentemente sessões clínicas para os seus profissionais. Durante o meu período de estágio foi-me possível presenciar palestras integradas nas Jornadas da Qualidade que decorreram no CHCB. Além do mais, assisti também a uma formação no âmbito da triagem do lixo hospitalar.

## 2.11 - Comissões técnicas

Segundo o *Decreto-Lei n.º 188/2003, de 20 de Agosto* que introduz alterações no regime jurídico da gestão hospitalar, os hospitais têm que apresentar órgãos de apoio técnico, nomeadamente a Comissão de Ética, de Humanização e Qualidade de Serviços, de Infecção Hospitalar e de Farmácia e de Terapêutica. Dentro destas, o farmacêutico marca presença obrigatória na CFT e na Comissão de Ética, integrando também a Comissão de Infecção Hospitalar como membro consultivo. As competências, composição e o modo de funcionamento da CFT são regulamentadas pelo *Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003* e podem ser verificadas no Anexo 5.

Por sua vez, a Comissão de Ética para a Saúde é regulamentada pelo *Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio*, sendo uma comissão multidisciplinar que surge com a função de garantir determinados padrões de ética na prática das ciências médicas, de forma a proteger e assegurar a dignidade e a integridade humana, através da análise e reflexão de temas da prática médica que envolvam questões éticas. A composição e competências da respetiva comissão são apresentadas no Anexo 6 [12, 13].

Além destas, o farmacêutico integra também no CHCB a Comissão Transfusional, uma comissão não obrigatória nas instituições hospitalares.

## 2.12 - Conclusão

O potencial benefício dos medicamentos nem sempre é alcançado. Existe uma discrepância entre a eficácia comprovada destes, demonstrada em ensaios clínicos, e a sua real efetividade na prática. As razões para estas diferenças incluem problemas relacionados com a seleção e dosagem dos medicamentos, erros na sua administração e falta de adesão dos doentes ao tratamento prescrito, interações fármaco-fármaco e fármaco-alimento e reações adversas aos fármacos. Não obstante os problemas clínicos associados aos problemas relacionados com os medicamentos, existem ainda as implicações económicas. Deste modo, estima-se que o custo dos problemas relacionados com o uso de medicamentos é igual ou superior ao custo dos próprios medicamentos. Além disso, os medicamentos são também cada vez mais dispendiosos e o seu custo compromete a capacidade de financiar os cuidados de saúde e o seu acesso por parte da sociedade. Como tal, a gestão da despesa com os medicamentos é fundamental, de forma a proporcionar uma melhor utilização dos limitados recursos existentes, maximizando os cuidados de saúde para o maior número de pessoas possível [11].

Face ao referido anteriormente, o farmacêutico hospitalar enquanto especialista e gestor de terapêutica medicamentosa destaca-se como uma mais-valia em todo o circuito medicamentoso providenciado pelas instituições hospitalares. A dimensão especial que o medicamento adquire atualmente no contexto médico, faz emergir a necessidade do farmacêutico nas equipas pluridisciplinares saúde. O farmacêutico hospitalar cumpre cada vez mais com as exigências que lhe são propostas, demonstrando o seu valor na prossecução da missão que lhe é confiada: assegurar o medicamento certo para o doente certo.

## 2.13 - Bibliografia

1. Farmacêuticos, O.d., *Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*, 1999.
2. Hospitalar, C.E.d.F., *Manual de Farmácia Hospitalar*, 2005.
3. Serviços Farmacêuticos do CHCB, E., in *Procedimentos operativos e internos*
4. *Despacho nº 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003*, in *Legislação Farmacêutica Compilada*.
5. Carvalho, J.M.C.d., *Logística*, 2002.
6. Pinto, C.V., *Organização e gestão da manutenção*, E. Monitor, Editor 2002.
7. Kabi, F., *Nutrição Parentérica*, 2011-2012.
8. INFARMED, *Prontuário Terapêutico*, ed. 9, 2010.
9. INFARMED, G.J.e.C.d., *Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho*, in *Legislação Farmacêutica Compilada*, 2004.
10. Contencioso, I.-G.J.e., *Lei nº 46/2004, de 19 de Agosto - Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano*, in *Legislação Farmacêutica Compilada*, 2004.
11. Farmacêutica, F.I., *NORMAS CONJUNTAS FIP/OMS PARA AS BOAS PRÁTICAS DE FARMÁCIA: DIRETRIZES PARA A QUALIDADE DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS*, 2010.
12. Contencioso, I.-G.J.e., *Decreto-Lei nº 97/95, de 10 de Maio, Regulamenta as comissões de ética para a saúde*, in *Legislação Farmacêutica Compilada*, 1995.
13. Contencioso, I.-G.J.e., *Despacho nº 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003, Regulamenta as comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do sector público administrativo*, in *Legislação Farmacêutica Compilada*, 2003.

# Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

## 3.1 - Organização da farmácia

### 3.1.1 - Introdução

A Farmácia Comunitária é uma unidade de Saúde onde são prestados serviços de intervenção farmacêutica com elevada diferenciação técnico-científica e de âmbito extremamente diversificado, indo ao encontro das necessidades dos doentes e da população. A atividade atual destas instituições em prol do doente e a sua articulação com outras entidades de prestação de cuidados de saúde invoca o conceito de Cuidados Farmacêuticos, com o objetivo de melhorar os resultados clínicos obtidos com o uso do medicamento, reduzindo a morbi-mortalidade associada a estes, contribuindo para uma melhoria da qualidade de vida da população. A Farmácia Comunitária é sem dúvida uma das portas de entrada no Sistema de Saúde, dada a sua acessibilidade e posição privilegiada face à sociedade [1, 2].

O presente relatório é referente ao estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, que foi realizado entre o dia 5 de Março e o dia 24 de Abril de 2012 na *Farmácia da Alameda*.

### 3.1.2 - Enquadramento legislativo da Farmácia Comunitária em Portugal

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) é a entidade pública responsável por regular e supervisionar os setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, garantindo o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a produtos de qualidade, eficazes e seguros. Este organismo com jurisdição sobre todo o território nacional assegura o cumprimento da legislação no decorrer da atividade da Farmácia de Oficina, fiscalizando possíveis infrações e incumprimentos e prosseguindo as atribuições do Ministério da Saúde.

Em termos legislativos, importa salientar:

- O *Decreto de Lei (D.L.) n.º 307/2007, de 31 de Agosto*, que aprova o regime jurídico das Farmácias de Oficina;
- A *Portaria n.º 455-A/2010, de 30 de Junho*, que regula a dispensa de medicamentos ao público, em quantidade individualizada, nas Farmácias de Oficina ou farmácias instaladas nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS);
- A *Portaria n.º 1428/2007, de 2 de Novembro*, que define a forma de cumprimento das obrigações legalmente previstas de comunicação entre as farmácias e o INFARMED [3].

O licenciamento de uma nova farmácia é precedido de um concurso público que determina a atribuição do respetivo alvará, emitido pelo INFARMED. Esta atribuição é prevista pelo *D.L. n.º 307/2007 de 31 de Agosto*, processo que é regulado consoante as regras de capitação e as necessidades dos utentes na acessibilidade ao medicamento. Segundo a legislação em vigor na atualidade, o título de proprietário de farmácia deixou de ser exclusivo para farmacêuticos, existindo uma liberalização a pessoas singulares e a sociedades comerciais. No sentido de equilibrar o livre acesso a este título e evitar uma distribuição desproporcional na sociedade, foi estabelecido um limite máximo de quatro alvarás por proprietário, seja pessoa singular ou sociedade comercial. Por sua vez, não podem deter ou exercer, a exploração ou a gestão de farmácias:

- Profissionais de saúde prescritores de medicamentos;
- Associações representantes das farmácias, das empresas de distribuição grossista de medicamentos, das empresas da indústria farmacêutica, ou dos respetivos trabalhadores;
- Empresas de distribuição grossista de medicamentos;
- Empresas da indústria farmacêutica;
- Empresas privadas prestadoras de cuidados de saúde;
- Subsistemas que compartilham o preço dos medicamentos.

Com este novo regime jurídico que pretendeu uniformizar as obrigações fiscais das demais farmácias e garantir um controlo administrativo mais apertado, a direção técnica, que pode ser distinta do proprietário, passa a ter um papel ainda mais preponderante no seio do setor.

Tal como se tem verificado com muitas farmácias ao nível nacional, e como ocorreu com a respetiva farmácia onde decorreu o estágio, a transferência da localização dentro do mesmo município é um processo que é previsto na lei, independentemente de concurso público e de licenciamento. Esta transferência deve salvaguardar a acessibilidade da população aos medicamentos, a sua comodidade, bem como a viabilidade económica da própria farmácia, estando sujeita a um parecer prévio da Câmara Municipal, que quando desfavorável é vinculativo. Uma outra consideração neste processo é a distância mínima exigida entre as farmácias, que é definida pela *Portaria n.º 1430/2007 de 2 de Novembro* e pela *Lei n.º 26/2011 de 16 de Junho*, relativas ao licenciamento e à transferência das farmácias.

Por fim, é de salientar que as farmácias não podem ser vendidas, trespassadas ou arrendadas, nem a respetiva exploração pode ser cedida antes de terem decorrido cinco anos, a contar do dia da respetiva abertura, na sequência do concurso público, salvo situações devidamente justificadas perante o INFARMED [4, 5].

### 3.1.3 - Recursos físicos e humanos

Na Farmácia de Oficina são desenvolvidas atividades dirigidas para o medicamento e para o doente, sempre com o intuito de promover a Saúde Pública. Para que estas atividades

sejam exequíveis é necessário uma articulação entre a equipa de colaboradores e os recursos físicos que estão disponíveis, ou seja, instalações, equipamentos e fontes apropriadas de informação.

### 3.1.3.1 - Quadro técnico da farmácia

O quadro técnico de uma farmácia é composto obrigatoriamente, pelo menos, pelo Diretor Técnico (DT) e por outro farmacêutico. Os farmacêuticos após a conclusão do curso em Ciências Farmacêuticas inscrevem-se na Ordem dos Farmacêuticos, que os acredita ao nível de responsabilidades e competências no âmbito da sua prática. A principal responsabilidade do farmacêutico é a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. A cedência segura, adequada, e informada do medicamento, a promoção do seu uso racional, o seguimento e a monitorização de doentes são responsabilidades intrínsecas ao farmacêutico. A prossecução das suas responsabilidades exige competência, devendo o farmacêutico manter-se atualizado em termos científicos, éticos e legais, considerando a formação contínua como uma obrigação profissional. A própria Ordem dos Farmacêuticos requer para a renovação da carteira profissional do farmacêutico, que sejam desenvolvidas atividades de cariz formativo.

A direção técnica de uma Farmácia Comunitária é assegurada em permanência e exclusividade por um farmacêutico designado pelo proprietário, mas independente deste, técnica e deontologicamente, no exercício das suas funções. O proprietário deve também designar o farmacêutico, ou os farmacêuticos, que substituam o DT na sua ausência ou impedimentos. Compete ao DT:

- Assumir as responsabilidades pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o medicamento;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- Manter os medicamentos e os 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 na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica.

Os farmacêuticos podem ser coadjuvados por técnicos de farmácia ou ajudantes técnicos, desde que inscritos nos respetivos sindicatos. É também o farmacêutico, mais especificamente o DT que delega, supervisiona, verifica e avalia as tarefas encarregadas aos colaboradores, e que garante que os mesmos possuem formação atualizada e adequada [1, 4].

A equipa de trabalho da *Farmácia da Alameda* é constituída pelo DT, por uma farmacêutica substituta, por dois técnicos de farmácia e por um ajudante técnico. A definição de funções é um procedimento que certifica a harmonia de toda a laboração da farmácia, e que por sua vez instaura responsabilidade e requisitos de competência. Um dos factos constatado ao longo do estágio, e que corrobora o referido pela legislação e pelas boas práticas, corresponde à existência de funções que são da responsabilidade exclusiva do farmacêutico, entre as quais:

- Contacto com outros profissionais de saúde;
- Controlo de psicotrópicos e estupefacientes;
- Seguimento farmacoterapêutico;
- Contacto com os centros de informação dos medicamentos;
- Gestão da formação dos colaboradores;
- Gestão das reclamações [1, 4].

No que respeita à distribuição de tarefas na *Farmácia da Alameda*, o DT para além das responsabilidades já salientadas anteriormente, desenvolve a gestão das encomendas, dos produtos da farmácia, do receituário para comparticipação, da faturação e das demais questões burocráticas. De um modo geral, os restantes colaboradores estão mais centrados na área do armazenamento e atendimento, assim como a farmacêutica substituta, que também assegura atividades específicas do âmbito farmacêutico, como o controlo de psicotrópicos e de benzodiazepinas. O controlo de *stocks* e de prazos de validade está atribuído a um dos colaboradores, assim como o registo semanal de temperatura e humidade. A distribuição da equipa entre o armazenamento e o atendimento é feita em regime de rotatividade semanal, tal como acontece para o depósito diário.

### 3.1.3.2 - Instalações e equipamentos

Relativamente aos recursos físicos, importa salientar a existência de legislação e recomendações dirigidas às instalações da farmácia [1, 4, 6, 7]. As farmácias devem dispor de instalações adequadas que garantam a segurança, conservação, e preparação dos medicamentos e a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e do respetivo pessoal. Por exemplo, são exigidas condições de acesso a deficientes motores, como rampas de acesso em desníveis, ou balcões de atendimento adaptados. Ao nível exterior, a farmácia tem que estar identificada por um letreiro com a inscrição “FARMÁCIA” e/ou o símbolo “cruz

verde”, tem que apresentar o nome da farmácia e do DT, o horário de funcionamento e as farmácias de turno no município. Por sua vez, uma farmácia que é instalada atualmente tem que apresentar uma área total mínima útil de 95 m<sup>2</sup> e dispor, obrigatoriamente, das seguintes divisões:

- Sala de atendimento ao público com dimensão mínima de 50 m<sup>2</sup>;
- Armazém com pelo menos 25 m<sup>2</sup>;
- Laboratório com pelo menos 8 m<sup>2</sup>;
- Instalações sanitárias adaptadas a indivíduos portadores de deficiência com pelo menos 5 m<sup>2</sup>;
- Anexa ao local de cedência deve existir uma sala de consulta farmacêutica com pelo menos 7 m<sup>2</sup>, que possibilite um atendimento mais personalizado e a prestação de outros serviços farmacêuticos [1, 4, 6, 7].

As condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação das zonas de armazenamento são críticas e devem respeitar as exigências específicas dos medicamentos, de outros produtos farmacêuticos, químicos, matérias-primas e materiais de embalagem. Neste sentido, a necessidade de estarem presentes sistemas de conservação é inquestionável, entre os quais: frigorífico com termómetro certificado de registo de temperatura interior, sistema de ventilação em toda a farmácia de temperatura ajustável e sondas de registo de temperatura e humidade (termohigrómetros) nos locais de armazenamento. De acordo com o que é recomendado, o controlo de humidade e temperatura na *Farmácia da Alameda* é feito semanalmente, sendo a calibração feita quando necessário.

Relativamente ao mobiliário, as superfícies de trabalho, armários e prateleiras devem ser lisos e facilmente laváveis. Os diferentes balcões devem possuir uma separação física que salvaguardem a privacidade do utente e, para além disso, devem permitir um atendimento sentado, devendo também ser disponibilizadas cadeiras na sala de espera.

Por sua vez, é também necessário que estejam implementados sistemas de segurança que protejam os trabalhadores, os utentes e os medicamentos, principalmente durante o serviço noturno. A *Farmácia da Alameda* possui um postigo para o atendimento noturno, câmaras de vigilância, alarme contra furtos e incêndios, extintores, equipamento de primeiros socorros, saídas de emergência, caminhos de evacuação devidamente identificados e procedimentos de emergência em caso de acidente. Todos estes requisitos têm que ser considerados na instalação de uma nova farmácia, uma vez que são previstos pela lei [4, 8, 9].

Os utentes têm o direito de estarem totalmente informados, existindo informações relevantes do interesse dos mesmos que têm que constar no interior da farmácia:

- Nome do DT;
- Identificação de todos os membros trabalhadores e título profissional correspondente;
- Serviços farmacêuticos prestados e respetivo preço;

- Proibição de fumar (*D.L. n.º 37/2007*);
- Indicação da existência de livro de reclamações;
- Indicação da possibilidade de consultar o modo de reembolso da comparticipação do estado no preço dos medicamentos, segundo o *D.L. n.º 242-B/2006* e a *Portaria n.º 3-B/2007*;
- Aviso de que o público está a ser filmado;
- Sinalizadores de saída [1, 4].

Também os equipamentos, tanto gerais como específicos são recursos físicos da Farmácia Comunitária. Este âmbito é também da responsabilidade do DT que, garante a presença na farmácia de todo o equipamento necessário à sua atividade, o seu bom estado de funcionamento e desempenho requerido, um plano de manutenção e, quando aplicável, um plano de calibração e de controlo entre calibrações que demonstre o funcionamento adequado através da evidência do cumprimento dos critérios de aceitação definidos. A Tabela 20 resume os equipamentos e outros elementos que devem estar contemplados na Farmácia Comunitária.

Tabela 20: Equipamentos e elementos que devem estar presentes na farmácia [1, 10].

<b>Elementos de identificação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carimbos e Impressos (Papel timbrado e envelopes) com a identificação da farmácia, do DT, morada da farmácia e contactos;</li> <li>- Rótulos para colocar nos medicamentos manipulados.</li> </ul>
<b>Equipamentos específicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Material de laboratório mínimo obrigatório: sistema de exaustão, local de lavagem de material com água corrente, alcoómetro, almofarizes de vidro e de porcelana, balança de precisão sensível ao miligrama com evidência de calibração anual, banho de água termostaticado, cápsulas de porcelana, copos de várias capacidades, espátulas metálicas e não metálicas, funis de vidro, matrizes de várias capacidades, papel de filtro, papel indicador de pH, pedra para a preparação de pomadas, pipetas e provetas graduadas de várias capacidades, tamises com abertura de malha 180 <math>\mu</math>m e 355 <math>\mu</math>m (com fundo e tampa), termómetro e vidros de relógio;</li> <li>- Termohigrómetros;</li> <li>- Frigorífico.</li> </ul>
<b>Equipamentos informáticos e de comunicação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fax, telefone, fotocopiadora e computadores com o sistema informático de gestão farmacêutica.</li> </ul>

Um outro equipamento que não é obrigatório, mas que está presente na *Farmácia da Alameda* é o sistema robotizado de armazenamento e dispensa. Este é um excelente meio de apoio na gestão dos produtos da farmácia, pois permite um controlo extremamente rigoroso dos *stocks* e dos prazos de validade, minimizando assim os desperdícios. Durante o atendimento é possível ativar o funcionamento do robot, de modo a que o mesmo faça a correspondência com respetivo produto selecionado na aplicação informática (*Sifarma 2000*). Este distribui até ao balcão o produto armazenado com o prazo de validade inferior, ou em casos de prazos iguais, seleciona o que entrou primeiro (*“first in, first out”*). Esta correspondência direta minimiza o risco de trocas de medicamentos, evitando que o farmacêutico tenha de se deslocar à área do armazém no momento do atendimento. O mesmo fica assim mais centrado no utente e no aconselhamento, prestando um serviço personalizado. Importa também realçar que este equipamento facilita a implementação de procedimentos de qualidade, ao possibilitar que sejam discriminados possíveis erros na cedência do medicamento, bem como as suas causas.

O *Sifarma 2000* é o programa informático de gestão farmacêutica utilizado na *Farmácia da Alameda*. Este é a ferramenta mais recente desenvolvida pela *Glintt*, que é sem dúvida o melhor apoio para o Farmacêutico Comunitário ao nível da gestão das vendas, da gestão dos produtos, da gestão da faturação e, também, no que refere à gestão dos utentes, permitindo desenvolver um seguimento clínico e farmacoterapêutico, em polaridade com os serviços farmacêuticos que são prestados na farmácia. É com base nesta aplicação informática que toda a gestão da farmácia é realizada, pois a mesma está dotada de ferramentas que permitem avaliar o movimento de produtos ao longo do tempo, controlar os prazos de validade e o *stock*, controlar os movimentos de psicotrópicos e de benzodiazepinas e emitir a documentação necessária para as diferentes instituições. Para além disso, o *Sifarma 2000* permite uma consulta rápida dos diversos pontos técnico-científicos relativos aos diferentes produtos (indicações, posologia, composição, contraindicações, reações adversas, interações, advertências, entre outros) que são constantemente atualizados. Esta característica demonstrou ser uma mais-valia no aconselhamento ao doente ao longo do estágio. O modo intuitivo como está desenhado torna o programa muito fácil de utilizar na prática diária. A utilização por cada trabalhador é diferenciada com um código de entrada, o que permite definir distintos níveis de acesso aos dados e registar tudo o que é executado pelo respetivo operador. Este facto é particularmente importante na gestão de toda a farmácia e na implementação de um sistema de gestão de qualidade.

Em último, atendendo a que o armazenamento de toda a informação ao nível informático é de carácter obrigatório, é necessário desenvolver diariamente cópias de segurança que ressalvem a integridade dos dados em caso de avaria informática ou acidente. Caso ocorra uma avaria no sistema, a gestão dos produtos, o cálculo das comparticipações e do preço de venda fica comprometido. Nesta situação, existe legislação específica para o cálculo manual da respetiva comparticipação, contudo a complexidade da mesma coloca esta opção em último lugar. Em alternativa podemos recorrer à linha de apoio da Associação

Nacional das Farmácias (ANF), ou caso seja possível, contatar com outra farmácia que nos possa facultar o preço da referida venda, tendo sempre o cuidado de registar o movimento do *stock* para ser posteriormente corrigido ao nível informático.

### 3.2 - Informação e documentação científica

Considerando que o objetivo da atividade farmacêutica é alcançar os melhores resultados em Saúde, o processo de cedência do medicamento e o aconselhamento farmacêutico, bem como, os outros serviços farmacêuticos prestados na farmácia têm que ser baseados em literatura técnico-científica fiável e atualizada. Deste modo, as farmácias devem dispor de uma biblioteca devidamente organizada com diversas fontes bibliográficas dentro do âmbito fisiopatológico, farmacológico, terapêutico, galénico, de dispositivos médicos, deontológico e até mesmo no âmbito da gestão. São referidas como publicações de existência obrigatória nas farmácias:

- Farmacopeia 9.0, edição em papel ou formato eletrónico;
- Prontuário Terapêutico 10.

Outros livros que são obrigatórios, não como fontes bibliográficas, mas como meio de registo são o livro de reclamações (as farmácias enviam mensalmente ao INFARMED a cópia das reclamações efetuadas pelos utentes) e o livro de registo de manipulados/fichas de preparação. Por sua vez, existe literatura que não é obrigatória, mas deve estar presente na farmácia, tal como:

- Formulário Galénico Português;
- Boas Práticas de Farmácia Comunitária;
- Manual dos Medicamentos Não Prescritos;
- Direito Farmacêutico;
- *Merck Index*;
- Dicionário de Termos Médicos;
- *Simposium* Terapêutico;
- Índice Nacional Terapêutico;
- Resumo das Características dos Medicamentos (RCM) - consultável no *site* do INFARMED;
- Formulário Nacional Britânico [1, 4].

No decorrer do estágio foi-me possível contactar com a literatura referida, tendo verificado que todas as que consultei estão organizadas de forma a facilitar o acesso rápido à informação que pretendemos (via índice remissivo, glossário, classificação farmacoterapêutica). Em situações de dúvidas relativamente a algum produto encontram-se disponíveis centros de documentação e informação, como é o caso do Centro de Documentação e Informação de Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias

(CEDIME). É também de referir que o *site* do INFARMED e da própria ANF alojam publicações de elevado interesse, tanto de cariz legislativo, como informativo e científico na área do medicamento e da Farmácia Comunitária [alertas relativos aos medicamentos comercializados, Autorização de Introdução no Mercado (AIM) suspenso ou revogado, informação relativa ao processamento de receituário e participações, etc.].

Uma outra fonte importante de informação já salientada e extremamente oportuna é a aplicação Sifarma 2000, que permite a consulta no momento da cedência do medicamento.

Ainda dentro deste contexto, constatei que a transmissão de informação médica por parte dos delegados é útil, principalmente para a avaliação custo-benefício dos produtos.

### **3.3 - Medicamentos e outros produtos de saúde**

#### **3.3.1 - Especificidade técnica e legal dos medicamentos e outros produtos de saúde**

A farmácia é um ponto de acesso para a população não só a medicamentos, mas também a outros produtos de saúde. O medicamento é toda a substância ou composição que possua propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas, do homem ou do animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as suas funções fisiológicas [1]. Os medicamentos de uso humano são legislados por um regime jurídico específico 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 [11].

Quanto à dispensa ao público, os medicamentos são classificados em medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Estão sujeitos a receita médica os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

- a) 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;
- b) 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;
- c) Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- d) Destinem-se a ser administrados por via parentérica [12].

Por sua vez, os MSRM podem ainda ser classificados como:

- a) Medicamentos de receita médica renovável;

b) Medicamentos de receita médica especial (estupefacientes ou psicotrópicos, outras substâncias com elevado risco de abuso medicamentoso, bem como substâncias novas que se considere por precaução incluir neste grupo);

c) Medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (como medicamentos de uso exclusivo hospitalar, ou medicamentos suscetíveis de causar efeitos adversos (EA) muito graves que exijam acompanhamento especial) [11].

Para além da noção de medicamento, é de realçar outros conceitos referentes aos diferentes produtos de saúde disponíveis na farmácia, tais como:

- Medicamento genérico: 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;

- Psicotrópico e estupefaciente: atuam ao nível central e apresentam propriedades sedativas, narcóticas e “euforizantes”, podendo causar dependência e conduzir à toxicomania;

- Preparação oficial: 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;

- Preparação magistral: qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica;

- Medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos: medicamento ou produto obtido a partir de substâncias 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. Entende-se por produto farmacêutico homeopático qualquer produto homeopático que reúna, cumulativamente, as seguintes características:

a) Administração por via oral ou tópica;

b) Grau de diluição que garanta a inocuidade do produto, não devendo este conter mais de uma parte por 10000 de tintura-mãe, nem mais de 1/100 da mais pequena dose eventualmente utilizada em alopatia para as substâncias ativas, cuja presença num medicamento alopático obrigue a prescrição médica;

c) Ausência de indicações terapêuticas especiais no rótulo ou em qualquer informação relativa ao produto [11].

- Produtos fitoterapêuticos: 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;

- Produtos para alimentação especial: categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais dos doentes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de doentes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabolitos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares, ou por uma combinação de ambos [13];

- Produtos e suplementos alimentares: géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal, e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida [14];

- Produto cosmético: qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais [15];

- Dispositivo médico: qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Controlo da conceção.

- Medicamentos de uso veterinário: toda a substância ou composição que possua propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas, do animal, com vista a estabelecer um diagnóstico ou a restaurar, corrigir ou modificar as suas funções orgânicas [16];

- Produto de uso veterinário: a substância ou mistura de substâncias destinadas quer aos animais, para tratamento ou prevenção das doenças e dos seus sintomas, manejo zootécnico, promoção do bem-estar e estado hígio-sanitário, correção ou modificação das

funções orgânicas ou para diagnóstico médico, quer às instalações dos animais e ambiente que os rodeia ou a atividades relacionadas com estes ou com os produtos de origem animal [11, 17].

### **3.4 - Aprovisionamento e armazenamento**

As encomendas e compras efetuadas pela farmácia devem ser feitas pelo DT ou farmacêutico responsável, tal como acontece na *Farmácia da Alameda*. A este nível, a seleção dos fornecedores é de extrema importância, uma vez que pode interferir diretamente com a qualidade dos serviços farmacêuticos prestados. Para além da qualidade do serviço, também as condições de pagamento, as bonificações, a possibilidade de devolver produtos com prazos de validade curto com o respetivo reembolso e a acessibilidade que a farmácia tem aos produtos são critérios a ponderar na seleção de um fornecedor. Os principais fornecedores da *Farmácia da Alameda* são a *Plural-Cooperativa Farmacêutica* e a *Alliance Healthcare*. É também o DT que determina os requisitos de aquisição dos diferentes medicamentos e produtos de saúde e que assegura a elaboração da informação de compra, com o grau de pormenor que julgue adequado. A rotatividade dos produtos e a necessidade dos utentes, bem como a possibilidade de bonificação na compra são fatores considerados na *Farmácia da Alameda*, aquando do ato de aquisição. Nestes procedimentos o *Sifarma* é um excelente instrumento de apoio, pois está dotado de ferramentas estatísticas que permitem avaliar as entradas e as saídas dos produtos. Para além das encomendas diárias que são feitas com base no movimento dos produtos, podem ser realizadas encomendas pontuais referentes a artigos que são encomendados e que não estão disponíveis na farmácia.

As encomendas chegam à farmácia em horários específicos via transportador pertencente ao fornecedor. A receção destas é feita em local apropriado pertencente ao armazém, através da aplicação informática e do robot. A correspondência entre o *Sifarma* e o robot permite registar o número de unidades que entra em *stock*, assim como os respetivos prazos de validade. Durante este procedimento deve-se confirmar o fornecedor, verificar os prazos de validade e garantir que produtos vêm em boas condições e não se encontram danificados. A *Farmácia da Alameda* possui critérios para a verificação, aceitação ou rejeição do produto ou serviço comprado, entre os quais, o estado de conservação dos produtos e das respetivas embalagens, o prazo de validade e a correspondência com o que foi encomendado. O facto de um produto não cumprir com um dos critérios referidos anteriormente pode justificar a devolução do mesmo.

Relativamente ao armazenamento, devem ser sempre salvaguardadas as condições gerais ou particulares de conservação dos medicamentos, especialmente quando implicam a conservação no frio. A metodologia de armazenamento e de disposição dos produtos na farmácia é condicionada pela classificação destes ao nível da dispensa. Esta disposição deve facilitar o atendimento e o aconselhamento, mesmo numa situação de falha do sistema informático. A localização de cada produto na farmácia pode e deve ser registada no *Sifarma*, definindo a prateleira específica onde este se encontra.

Na *Farmácia da Alameda* a localização dos diferentes produtos é, no geral, baseada no grupo a que os mesmos pertencem. Por exemplo, todos MSRM estão armazenados no robot (de um modo aleatório definido pelo mesmo), um local não acessível ao público; já os MNSRM podem estar visíveis a este, mas em prateleiras posteriores ao balcão de atendimento. O robot processa os produtos através de uma localização informática para cada um, que considera o prazo de validade. Por sua vez, os produtos que não estão armazenados no robot são dispostos por ordem crescente de prazo de validade, no local definido consoante a organização da farmácia. O armazenamento tendo por base este critério assegura que o primeiro produto a sair da farmácia corresponde àquele que apresenta o prazo de validade mais curto, garantindo uma correta gestão do *stock*. Nas farmácias que não estão equipadas com robot, os medicamentos devem estar armazenados em gavetas apropriadas, organizados por exemplo, por grupo farmacoterapêutico e por ordem alfabética. Todos os produtos de saúde que são considerados medicamentos, não podem estar ao acesso direto do público. Também os medicamentos de uso veterinário não devem estar diretamente acessíveis aos utentes e devem estar separados dos medicamentos de uso humano. Os produtos que podem estar ao acesso do público estão organizados por gamas, ou por indicação, existindo áreas distintas na *Farmácia da Alameda*: cosmética e dermocosmética, produtos veterinários, ortopedia, dispositivos médicos, puericultura e área materna, vida saudável e nutrição especial.

Na fase final da receção a fatura ou a guia de remessa que acompanha a encomenda é conferida com base nos produtos que foram entregues à farmácia e nos preços que foram faturados, bem como, nos respetivos preços de venda ao público (PVP) indicados. Considerando a forma de atribuição do PVP, os produtos vendidos na farmácia podem ser divididos em dois grupos: produtos que vêm marcados do produtor consoante as margens legalmente estabelecidas, e os produtos aos quais a farmácia aplica uma margem de lucro, que pode variar de farmácia para farmácia.

Uma outra situação particular na receção de encomendas relaciona-se com a entrada de psicotrópicos e estupefacientes na farmácia. Cada unidade tem de ser acompanhada por um guia de transporte em duplicado, uma cópia fica na farmácia e outra é assinada e enviada novamente para o fornecedor. Este procedimento permite o controlo que é exigível legalmente para estas substâncias.

### **3.5 - Interação farmacêutico-utente-medicamento**

#### **3.5.1 - Considerações éticas, deontológicas e técnicas**

O farmacêutico faz a ponte entre o utente e a terapêutica, sendo o responsável pela correta utilização do medicamento. Para tal, este deve a todo o tempo ter em mente o conceito de ato farmacêutico e todas as suas implicações, primando pela qualidade dos Cuidados Farmacêuticos prestados. O momento do atendimento deve ser norteado por princípios éticos, sociais e técnico-científicos. A credibilidade, a competência, a honestidade

e o respeito devem ser valores orientadores da prática farmacêutica. Em momento algum o profissional deve demonstrar superioridade em relação ao utente, tendo a obrigação de centrar a sua intervenção nas necessidades e expectativas deste.

A fase inicial do atendimento pretende conhecer o utente, sendo para isto importante, uma postura e linguagem adequada que permitam recolher a informação necessária para o seu enquadramento clínico. Devido à heterogeneidade da população tive a necessidade de adequar o discurso e os métodos de esclarecimento a cada utente. Após avaliar a medicação que vai ser cedida, o farmacêutico deve prestar a informação que ache necessária. A informação ao utente é fundamental para o uso racional do medicamento. O desconhecimento da necessidade e dos cuidados específicos da terapêutica contribuem para o seu fracasso e, este, para o desperdício de recursos e acréscimo dos encargos com os cuidados de saúde. A informação ao utente deve ser simples, clara e compreensível. Primeiramente devem ser concedidos esclarecimentos a quaisquer questões colocadas pelo indivíduo, complementando posteriormente com informações que sejam imprescindíveis em relação às precauções de utilização, contraindicações, interações e possíveis efeitos secundários. Para além da comunicação oral, a informação prestada deve ser reforçada por escrito ou com material de apoio apropriado. Ao longo dos atendimentos, foi-me possível complementar o aconselhamento oral com etiquetas explicativas do modo de administração e da posologia, e com folhetos informativos relativos aos fármacos e às patologias de interesse. O próprio *Sifarma 2000* contém frases de segurança relativas aos fármacos que aparecem no contexto do atendimento, o que facilita e enriquece o mesmo, tornando-o ainda mais personalizado. Neste ponto, é de salientar que as chamadas de atenção não podem ser feitas de forma alarmista, ou seja, o utente não deve ficar com uma impressão errada que pode culminar numa falta de adesão à terapêutica. As precauções e indicações que são sempre de referir são aquelas que interfiram com o dia-a-dia do utente, como por exemplo, se o medicamento pode ou não ser tomado com alimentos, se causa insónia ou sonolência, entre outras. Além disso, caso o utente sofra de uma doença grave ou mesmo não sendo grave, que possa ter alguma implicação com o fármaco, é necessário alertar o doente para determinados sintomas que possam advir dessa administração. Também os casos de gravidez e aleitamento, pediatria e geriatria requererem atenção especial. O farmacêutico deve em todas as situações certificar-se que não irão ocorrer interações medicamentosas graves, verificando a terapêutica regular seguida pelo utente. Depois de todas estas considerações deve ainda ser referido o modo de conservação dos medicamentos no domicílio (como condições de temperatura e humidade adequadas), particularmente naqueles casos que exigem cuidados especiais (como os medicamentos que devem ser conservados no frigorífico e aqueles que após a abertura têm um prazo de validade muito restrito).

### 3.5.2 - A farmacovigilância e o reencaminhamento de medicamentos fora de uso

Segundo o regime jurídico da farmácia de oficina, as farmácias têm o dever de apoiar na farmacovigilância, colaborando com o INFARMED na identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos do uso de medicamentos, uma vez comercializados, permitindo o seguimento das suas possíveis reações adversas (RA). Deste modo, o farmacêutico durante a interação com o utente deve promover e aplicar os princípios de farmacovigilância, detetando e notificando as seguintes situações:

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

Na dúvida, qualquer caso de suspeita de RA que preocupe o profissional de saúde deverá ser notificado. A notificação deve ser realizada com a maior celeridade possível em impresso adequado, enviado pelo correio, fax ou e-mail para uma das unidades de farmacovigilância existentes no país. Na notificação espontânea de RA o farmacêutico deve obter as seguintes informações:

- Descrição da RA (sinais e sintomas), bem como a sua duração, gravidade e evolução;
- Relação dos sinais e sintomas com a toma dos medicamentos;
- Medicamento suspeito, bem como data de início e de suspensão, o seu lote, via de administração e indicação terapêutica;
- Outros medicamentos que o doente esteja a tomar (incluindo os MNSRM) [1, 4].

Apesar de no decorrer do estágio terem sido reportados EA por parte dos utentes, estes não preenchem os requisitos que justificam o procedimento de notificação ao Sistema Nacional de Farmacovigilância.

Uma última ponderação que deve ser feita neste ponto prende-se com o papel do farmacêutico no reencaminhamento dos medicamentos fora de uso. O farmacêutico deve promover este programa junto dos utentes. As farmácias portuguesas podem e devem participar no sistema de recolha de embalagens vazias e de medicamentos fora do prazo de validade, levado a cabo pela VALORMED. A VALORMED é a sociedade gestora do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e de Medicamentos fora de uso. Mediante o pagamento de um valor de contrapartida de responsabilidade, a indústria farmacêutica encarrega esta entidade do tratamento dos referidos resíduos. Na *Farmácia da Alameda* encontra-se disponível um contentor apropriado para a referida recolha, assim como, cartazes e folhetos informativos que pretendem incentivar os utentes a praticarem uma gestão adequada dos resíduos. O contentor quando totalmente cheio é selado e pesado. Posteriormente é preenchido o impresso adequado, para que este seja enviado juntamente

com o contentor pelo distribuidor. Dentro deste contexto, foi emitida no período de estágio uma nota informativa dirigida às farmácias por parte da VALORMED, no âmbito dos produtos que podem ser colocados no contentor, visto estarem a ser recolhidos componentes que não estão contemplados no protocolo de recolha (como seringas e agulhas) [18].

### **3.6 - Dispensa de medicamentos**

A cedência de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o seu uso correto. O farmacêutico avalia a medicação dispensada, com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos (PRM), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação [1]. Relativamente à dispensa com base numa receita médica, cada farmácia deve possuir um procedimento definido na receção das prescrições que garante a segurança e a eficácia deste ato.

#### **3.6.1 - Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade**

A receita médica pode ser preenchida manualmente ou informaticamente, tendo no máximo quatro medicamentos por receita (um máximo de duas embalagens do mesmo medicamento). Independentemente do modelo da receita existem certos aspetos formais que é necessário atestar:

- Número da receita e respetivo código de barras;
- Identificação do utente (nome e número de beneficiário - se a receita for informatizada o número de utente e o número de beneficiário deverão estar em código de barras);
- Identificação do organismo, regime de comparticipação e, eventualmente, algum despacho ou portaria referida pelo médico;
- Identificação do médico prescritor;
- Identificação do local de prescrição;
- A designação do medicamento prescrito [sobre a forma de designação comum internacional (DCI) ou nome comercial];
- A dosagem, forma farmacêutica, número e dimensão das embalagens, e respetiva posologia;
- Data da prescrição e respetivo prazo de validade (30 dias, ou 6 meses caso se trate de uma receita em triplicado);
- Assinatura do médico;
- A receita deverá estar intacta, sem rasuras nem correções.

Para além disso, existe na receita um local para o médico expressar o seu consentimento ou não na dispensa de medicamentos genéricos, que também deve ser considerado. A validade/autenticidade da receita determina não só a participação a que o utente tem direito, mas também a legitimidade da farmacoterapia prescrita. Por vezes, as receitas que chegavam à farmácia não estavam de acordo com os critérios referidos anteriormente levando a que os utentes pagassem mais pelos seus medicamentos, ou tivessem de voltar ao local de prescrição para corrigir a situação.

### 3.6.2 - Interpretação da prescrição

Após a validação da prescrição prossegue-se com o atendimento, avaliando e interpretando a receita médica com base no enquadramento clínico e terapêutico do utente. A este nível a prescrição computadorizada é mais vantajosa e segura, na medida em que a caligrafia das receitas manuscritas pode dificultar o processo de interpretação. Em caso de dúvida, o farmacêutico deve confirmar com os restantes colegas as informações lidas e, sempre que julgue necessário, deve questionar o doente e contactar o médico prescriptor através do contacto disponível na receita. Cada prescrição deve ser avaliada farmacoterapeuticamente pelo farmacêutico com base na necessidade do medicamento, na adequação ao doente (contra-indicações, interações, alergias, intolerâncias, etc.), na adequação posológica (dose, frequência e duração do tratamento), nas condições do doente/sistema para administrar o medicamento (aspectos legais, sociais e económicos). Todas as dúvidas devem ser esclarecidas, sendo da competência do farmacêutico o correto aconselhamento, já referido anteriormente. Antes de ceder o medicamento, deve-se perceber a quem se destina a terapêutica, se a pessoa em questão sabe porque vai tomar aqueles medicamentos, se conhece a posologia correta, se é ou não medicação habitual. O recurso a questões de carácter aberto é uma estratégia de comunicação que permite ao farmacêutico ter a certeza de que o utente está esclarecido.

Existem ainda regras no aviamento de uma receita que têm de ser consideradas, e que foram aplicadas diariamente na dispensa de medicamentos. Por exemplo, quando o médico não especifica o tamanho da embalagem deve dispensar-se a mais pequena, ou quando este não especifica a dosagem deve dispensar-se a menor dosagem comercializada.

### 3.6.3 - Obtenção e cedência do medicamento/produto prescrito

O atendimento na *Farmácia da Alameda* é feito com recurso ao *Sifarma 2000*, existindo três modalidades de venda para casos específicos: a venda com receita (com a possibilidade de aplicar a participação), a venda suspensa e a venda de produtos sem receita. Realiza-se uma venda suspensa caso o utente não pretenda levar todos os medicamentos, ou todas as embalagens de uma só vez, ou quando existe falha no *stock*. Da mesma forma, em caso de urgência existe a possibilidade de ceder os medicamentos sujeitos a receita médica sem esta. Neste caso recorre-se a uma venda suspensa, ficando o utente

responsável pela entrega da prescrição na farmácia. Cabe ao farmacêutico decidir em consciência a necessidade urgente do medicamento. Importa também referir que podem ainda ser realizadas vendas a crédito para os utentes com conta na farmácia. Estes são normalmente clientes da farmácia que podem pagar a medicação posteriormente.

No momento da cedência o farmacêutico recolhe os medicamentos da zona de armazenamento (neste caso via robot), tendo em atenção à correspondência com o que é requerido, ao nível do fármaco, da dosagem e do número de unidades. Além disso, este deve confirmar as condições de estabilidade do medicamento e ainda verificar o estado da embalagem e o prazo de validade. Na fase final do atendimento é feita a impressão no verso da receita com os medicamentos dispensados e comparticipados, sendo a mesma carimbada, datada e assinada pelo farmacêutico e pelo utente. No caso de existir uma troca autorizada por um medicamento genérico, o farmacêutico deve certificar-se de que o utente concorda com a substituição, devendo este assinar a receita (em espaço apropriado para o efeito), de modo a registar o seu consentimento. Aqui a receita é verificada novamente, garantindo que os medicamentos prescritos correspondem efetivamente aos cedidos.

#### 3.6.4 - Verificação farmacêutica da receita após a dispensa

A verificação do receituário assegura a conformidade destes documentos com as normas, salvaguardando o reembolso à farmácia das comparticipações feitas ao longo do mês. Na *Farmácia da Alameda* este procedimento é realizado logo após a dispensa do medicamento, possibilitando a deteção de enganos no atendimento e na própria cedência que possam ser corrigidos facilmente. Para além desta verificação feita por quem cede o medicamento, as receitas são ainda revistas diariamente por mais dois colaboradores. Os pontos a considerar neste processo são aqueles que conferem validade/autenticidade à receita, já salientados anteriormente, bem como a correta correspondência entre o que é prescrito e cedido, constatado pela impressão feita no verso. A assinatura do utente e do farmacêutico, a data e o carimbo da farmácia têm que estar também presentes no verso da receita.

#### 3.6.5 - Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes

As características destas substâncias exigem que as mesmas sofram um controlo apertado no que se refere aos movimentos, daí que a cedência destes medicamentos só seja permitida exclusivamente a farmacêuticos. Ao contrário do que ocorria anteriormente, o modelo de receita para os psicotrópicos e estupefacientes é o mesmo que o dos restantes medicamentos. Nestes casos a verificação da validade/autenticidade torna-se ainda mais importante. A grande diferença perante uma dispensa comum prende-se com a necessidade de tirar 2 fotocópias à receita original. Desta forma, uma é enviada para a entidade de comparticipação, outra é enviada mensalmente para o INFARMED em conjunto com a lista de movimentos de psicotrópicos e estupefacientes e a última cópia fica arquivada na farmácia durante, pelo menos, 5 anos. Por sua vez, o facto de ser selecionado um psicotrópico ou

estupefaciente no *Sifarma 2000*, faz com que ao se terminar o atendimento seja necessário preencher uma seção com os dados do utente identificado na receita (nome completo, nº e data de emissão do bilhete de identidade ou cartão de cidadão), ficando assim registado informaticamente a saída do fármaco. Para além dos elementos que devem constar no verso da receita já indicados anteriormente, é também necessário registar os dados do adquirente (nome completo, idade e número do bilhete de identidade ou cartão de cidadão), tendo sempre em conta que o adquirente tem que ser maior de idade.

### 3.6.6 - Regimes de comparticipação

A maioria dos medicamentos cedidos na farmácia via receita médica é comparticipada pela respetiva entidade do utente: SNS, ADSE, ADME, ADMG, SAMS, EDP, PT, CTT, entre outros. Cada um dos organismos apresenta diferentes percentagens de comparticipação, que variam consoante o tipo de medicamento. No caso dos utentes do SNS, o estado comparticipa os medicamentos com base em preços de referência atribuídos aos grupos homogêneos, estando instituído um valor máximo a ser comparticipado. Esta comparticipação pode ainda ocorrer sobre o modelo de complementaridades, ou seja, existe um sistema e um subsistema que comparticipam o produto, existindo a necessidade de fotocopiar a receita e o respetivo cartão do utente que identifica o subsistema, uma vez que para o reembolso total do valor comparticipado a receita é enviada para a entidade principal, e a cópia para o organismo de complementaridade. Um dos exemplos com o qual pude contactar no estágio foi o regime de complementaridade entre o SNS e o Sindicato Bancário do Sul e Ilhas. Por sua vez, como a *Farmácia da Alameda* está localizada em plena cidade da Covilhã, o regime pertencente aos Pensionistas da Indústria dos Lanifícios é um dos mais verificados, sendo que a comparticipação da maioria dos medicamentos é total. Também os doentes portadores de patologias crónicas, como a doença de Alzheimer e de Parkinson, têm direito a uma comparticipação especial assinalada pela menção do respetivo despacho na receita.

A grande variedade de regimes existentes aumenta a suscetibilidade ao erro na aplicação da comparticipação correspondente, face ao que é identificado pela receita e pelo cartão apresentado (em caso de complementaridade). Esta situação pode levar a que o utente pague mais ou menos pela medicação, sendo por isso determinante que a conformidade da receita seja confirmada mesmo antes de terminar o atendimento, para que se possam corrigir eventuais enganos.

## 3.7 - Automedicação

A farmácia é muitas vezes o local de primeira escolha do utente para resolver, ou tentar resolver os seus problemas de saúde. A automedicação promovida pelo farmacêutico corresponde à seleção de um MNSRM com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como problema de saúde de carácter não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação

com as manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente. A este nível, o farmacêutico desempenha um papel chave, não apenas pelos seus conhecimentos mas também pelas suas capacidades de orientar, educar e informar os doentes, assegurando uma automedicação responsável.

A correta avaliação do quadro sintomático do utente no decurso da entrevista vai definir a intervenção farmacêutica, devendo o profissional distinguir um quadro clínico tratável com medidas não farmacológicas, um que exija MNSRM e outros mais graves de referência médica. Por exemplo, febre associada a náuseas e vômitos, febre elevada (> 39°C), febre com duração superior a 3 dias, febre em crianças com idade inferior a dois anos, e automedicação há mais de 7 dias sem melhoria do quadro clínico são situações que devem ser encaminhadas para o médico. Contrariamente, cefaleias ligeiras a moderadas, dores músculo-esqueléticas, odontalgias, dismenorrea, resfriados comuns, e tosse são exemplos de situações passíveis de automedicação, e para as quais tive a oportunidade de desenvolver indicação farmacêutica. Tendo em conta que nenhum medicamento é inofensivo, o farmacêutico deve gerir o risco fazendo uma análise benefício-custo (Tabela 11). Há que considerar que a automedicação pode mascarar sintomas, dificultar ou atrasar o diagnóstico e as resoluções terapêuticas, bem como favorecer o aparecimento de reações adversas e/ou interações medicamentosas.

Tabela 21: Avaliação na cedência de um MNSRM.

Pontos a considerar
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sintoma ou motivo de consulta ao farmacêutico;</li> <li style="padding-left: 40px;">- Duração do problema de saúde;</li> <li>- Existência de outros sinais ou sintomas associados ao problema de saúde que motivou a consulta do doente ao farmacêutico;</li> <li style="padding-left: 40px;">- Outros problemas de saúde manifestados pelo doente;</li> <li style="padding-left: 80px;">- Medicamentos que o doente toma.</li> </ul>

Ao nível do aconselhamento em automedicação, existem protocolos específicos que definem e uniformizam a intervenção farmacêutica. O protocolo de aconselhamento e de cedência da contraceção hormonal de emergência, o protocolo da febre, e o da dor são exemplos que são aplicados diariamente na prática comunitária [19, 20].

### **3.8 - Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

#### **3.8.1 - Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene**

Estes produtos são legislados pelo *D.L. nº 189/2008 de 24 de Setembro* que pretende garantir o direito do consumidor e a proteção da saúde pública. A este nível assumem relevo particular o INFARMED, a autoridade competente no domínio dos produtos cosméticos, e do Instituto Nacional de Emergência Médica. Embora estes produtos não sejam medicamentos, são muitas vezes prescritos por médicos para o tratamento de várias patologias. Porém, na

maioria das vezes, os utentes procuram estes artigos sem aconselhamento médico, sendo o papel do farmacêutico fulcral. O farmacêutico deve estar apto a diferenciar entre um problema estético e outro que implique a referenciação médica. A identificação das principais patologias de pele (acne, psoríase, eczema, rosácea, descamações, hiperpigmentação, etc.) é assim imprescindível. Este tipo de dispensa exige também que seja identificada o tipo de pele do utente, para que se proceda à adequação dos produtos. Dentro de cada gama existem disponíveis diferentes formulações que estão indicadas em tipos específicos de pele (creme, loção, leite nutritivo). Por exemplo, para uma pele seca deve-se optar por uma preparação emoliente, que hidrate e retenha mais a água, como por exemplo um creme. Já para peles oleosas devemos considerar produtos menos gordurosos, como as loções. Outra ponderação imprescindível relaciona-se com as gamas que são isentas de parabenos e perfumes que são mais adequadas para indivíduos com risco de alergia.

Na *Farmácia da Alameda* o conceito de gestão destes produtos consiste em não possuir uma quantidade exagerada de gamas que possa suscitar confusão tanto para quem indica, como para o próprio utente. Deste modo, podemos considerar que as marcas disponíveis que mais se enquadram numa vertente dermocosmética (ou seja, mais indicadas para situações patológicas e peles atópicas) são: Aderma®, La Roche-Posay®, Uriage®, a Avène®, e a Babe®. Por sua vez, a Galénic®, Roc®, Vichy®, Ducray®, Klorane®, Neutrogena®, e a Decubal® são marcas mais voltadas para a vertente cosmética, com um objetivo mais estético e de conforto. Estes produtos apresentam linhas de rosto, de corpo, de podologia, produtos para maquilhagem, protetores solares, linhas para bebés e gamas para tratamento capilar.

### 3.8.2 - Produtos dietéticos para alimentação especial

Os produtos dietéticos para alimentação especial já definidos e enunciados anteriormente são legislados pelo *D.L. nº 216/2008 de 11 de Novembro*, sendo a entidade competente pela execução das medidas de política relativas à qualidade e segurança dos produtos abrangidos pelo referido decreto, o Gabinete de Planeamento e Políticas do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. A fiscalização do disposto no referido regime jurídico compete à Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE).

Os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos são classificados de acordo com as três categorias seguintes:

- **Produtos alimentares nutricionalmente completos com fórmula dietética padrão:** os quais, consumidos em conformidade com as instruções do fabricante, podem constituir a única fonte alimentar para as pessoas a que se destinam;
- **Produtos alimentares nutricionalmente completos com fórmula dietética adaptada a uma doença ou situação sanitária específica:** os quais, consumidos em conformidade com as instruções do fabricante, podem constituir a única fonte alimentar para as pessoas a quem se destinam;

- **Produtos alimentares nutricionalmente incompletos com fórmula dietética padrão ou fórmula dietética adaptada a uma doença, anomalia ou situação sanitária específica:** os quais não são adequados a uma utilização como fonte alimentar única.

A composição e a fórmula destes produtos devem basear-se em princípios médicos e nutricionais sólidos. A sua utilização, que é normalmente feita segundo as instruções do fabricante, deve ser segura, benéfica e eficaz no que respeita à satisfação das necessidades nutricionais particulares das pessoas às quais estes produtos se destinam, em conformidade com dados científicos geralmente aceites. Estes alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos são indicados em situações como doenças oncológicas, doenças gastrointestinais, estados diarreicos/vómitos, situações de *stress* pós-operatório, geriatria, gravidez, situações de disfagia e malnutrição [13].

Na *Farmácia da Alameda* estão disponíveis várias marcas relativas a estes géneros alimentícios: Fortimel®, Protifar®, Fantomalt®, Miltina®, Dioralyte®. Na maioria dos casos os utentes adquirem estes produtos após indicação médica. Porém, tive a oportunidade de aconselhar soluções de reidratação oral em situações de vómitos e/ou diarreia.

### 3.8.3 - Produtos dietéticos infantis

O aleitamento materno traz inúmeros benefícios que devem ser promovidos pelo farmacêutico. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), durante os primeiros 6 meses de vida deve garantir-se o aleitamento materno exclusivo, sendo posteriormente introduzidas outras formas de alimentação ao longo do tempo. O aleitamento materno deve perdurar até aos dois anos de idade, sendo complementado com outros tipos de alimentação. A composição do leite materno é ideal tanto ao nível do teor em água, como em proteínas e anticorpos, lípidos, e vitaminas. Para além disso, o ato de amamentação estimula o desenvolvimento psicomotor e social do bebé, melhora a formação da boca e o alinhamento dos dentes e promove um vínculo afetivo entre a mãe e a criança [21, 22].

Os produtos dietéticos infantis são fórmulas especificamente direcionadas para lactentes e crianças até aos 3 anos de idade. Destes produtos fazem também parte as fórmulas de transição e outros alimentos de substituição do leite materno, bem como os aditivos. Em termos de enquadramento jurídico importa realçar:

- O *D.L. n.º 53/2008 de 25 de Março* relativo aos géneros alimentícios para utilização nutricional especial que satisfaçam os requisitos específicos relativos aos lactentes e crianças de pouca idade saudáveis e destinados a lactentes em fase de desmame e a crianças de pouca idade em suplemento das suas dietas e ou adaptação progressiva à alimentação normal;
- O *D.L. n.º 217/2008 de 11 de Novembro* aplicável às fórmulas para lactentes e às fórmulas de transição destinadas a lactentes saudáveis.

Os leites disponíveis no mercado são usados consoante a idade do lactente (uma vez que a composição destes é adequada ao seu desenvolvimento e exigências nutricionais), e consoante a necessidade de características especiais para ultrapassar incómodos, ou patologias associadas à alimentação. Neste contexto as características especiais dos leites disponíveis nas diferentes gamas (*Nutriben*®, *Enfalac*®, *Aptamil*®, *NAN*®) são apresentadas no Anexo 12.

Os primeiros alimentos sólidos a introduzir na alimentação dos bebés, a partir dos 6 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. Esta adequação face à criança deve ter em conta a tolerabilidade da mesma face a estas substâncias.

#### 3.8.4 - Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Os produtos fitoterapêuticos tiram partido das propriedades curativas e preventivas das plantas nas mais variadas situações. Durante o meu estágio este tipo de produtos foi bastante requisitado. A este nível, predomina a ideia generalizada de que os produtos naturais não apresentam qualquer contra-indicação, interação ou EA, sendo da obrigação do farmacêutico uma correta análise clínica e terapêutica do utente. Devem ser feitas avaliações como as seguintes:

- A *ginko biloba* potencia os efeitos dos anticoagulantes;
- O chá verde é vasoativo (risco em hipertensos);
- O hipericão é um indutor metabólico.

Também os suplementos nutricionais são bastante solicitados com o objetivo de atenuar e prevenir os desequilíbrios causados pelo *stress*, fadiga, má alimentação ou outras agressões. A variedade dos fitoterápicos e suplementos alimentares é imensa, sendo de destacar algumas gamas presentes na *Farmácia da Alameda*: gama arkocápsulas, chás herbis, gama bio-activo, gama depuralina, gama centrum.

#### 3.8.5 - Medicamentos de uso veterinário

Os produtos mais solicitados pelos utentes da *Farmácia da Alameda* foram os antiparasitários, internos e externos, e as pílulas anticoncepcionais para os animais de companhia. Existem ainda situações em que aparecem prescrições do médico veterinário com medicamentos de uso humano, com a dose devidamente ajustada ao animal. Nestes casos é necessário arquivar a receita como comprovativo da cedência do respetivo medicamento. É também importante, no decorrer da cedência deste tipo de medicamento, o aconselhamento. O farmacêutico deve alertar para a necessidade de vacinação dos animais, para as idas periódicas ao veterinário e para as doenças transmissíveis ao Homem.

### 3.8.6 - Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos já definidos acima estão divididos em três classes de risco diferentes atendendo à vulnerabilidade do corpo humano e aos potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico. Esta classificação é atribuída pelo seu fabricante, tendo em conta as regras de classificação estabelecidas no anexo IX do *D.L. nº 30/2003, de 14 de Fevereiro*:

- Dispositivos médicos de classe I - baixo risco;
- Dispositivos médicos de classe IIa - médio risco;
- Dispositivos médicos classe IIb - médio risco;
- Dispositivos médicos classe III - alto risco.

Esta classificação depende de quatro pontos fundamentais relativos aos dispositivos, são eles:

- A duração do contacto com o corpo humano: temporário, curto prazo, longo prazo;
- A invisibilidade do corpo humano;
- A anatomia afetada pela utilização;
- Os potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico [23].

No Anexo 13 são apresentados exemplos de dispositivos das distintas classes.

## 3.9 - Outros cuidados de saúde prestados na farmácia onde decorreu o estágio

O acompanhamento dos utentes é uma prática do âmbito dos Cuidados Farmacêuticos. A determinação dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos permite a medição de indicadores para a avaliação do estado de saúde do doente, sendo esta informação cruzada com os dados farmacoterapêuticos. Estas determinações devem ser realizadas no gabinete do utente, garantindo o máximo de privacidade e comodidade.

A *Farmácia da Alameda* dispõe de equipamentos e instalações adequadas para desenvolver a determinação: do peso, da glicémia, do colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, ácido úrico, creatinina, ureia, hemoglobina, transaminases hepáticas e pressão arterial. De forma a complementar ainda mais o seguimento do utente é ainda possível calcular o índice de massa corporal, bem como o risco cardiovascular. Estes testes são determinantes no seguimento e no rastreio das seguintes patologias: obesidade, diabetes, dislipidémias, gota, disfunção renal, anemia, disfunção hepática, hipertensão arterial e síndrome metabólica. A este nível constatei que a maioria dos doseamentos realizados pretendiam controlar uma situação já diagnosticada e com terapêutica instituída, avaliando a resposta terapêutica e a evolução clínica. Assim, foi comum utentes que estavam a fazer sinvastatina ou atorvastatina solicitarem o doseamento do perfil lipídico, diabéticos a fazer insulina e/ou antidiabéticos orais (como a metformina) solicitarem a medição da glicémia e

indivíduos com problemas de gota a tomarem, por exemplo o alopurinol, solicitarem a medição do ácido úrico. Também a medição da pressão arterial foi bastante requisitada, não só em doentes hipertensos [por exemplo medicados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs)], mas também, em utentes com sintomatologia indicativa de alterações nos valores da pressão arterial, como estados de ansiedade.

Na medição da pressão arterial deve-se ter o cuidado de questionar previamente o utente, se fumou, praticou exercício físico ou tomou café/bebidas alcoólicas nos últimos trinta minutos. Além disso, antes de se iniciar o procedimento é fundamental garantir que a pessoa descansou pelo menos cinco minutos, e que a braçadeira está colocada adequadamente.

Relativamente à determinação dos parâmetros bioquímicos, uma ponderação importante a ser feita antes de se realizar a determinação tanto da glicémia, como do LDL é se a pessoa se encontra em jejum. A técnica de doseamento é semelhante para os diferentes parâmetros bioquímicos, uma vez que o equipamento de diagnóstico é o mesmo (*Reflotron - Roche®*). Esta tecnologia baseia-se em reagentes químicos secos que estão impregnados nas tiras de determinação. Para cada parâmetro existe uma tira específica sobre a qual é colocada uma amostra de sangue capilar (simples picada no dedo), sendo a mesma posteriormente inserida no leitor que identifica automaticamente qual é o teste em questão. A medição do HDL é a que apresenta um procedimento um pouco distinto das restantes. Como estamos a falar de proteínas de elevada densidade, a determinação tem que ser feita no soro e não no sangue total. Para tal, é necessário proceder-se a uma centrifugação, onde se recolhe posteriormente o *pellet* para ser colocado na tira correspondente. Independentemente do parâmetro bioquímico, o seu valor apresentado pelo leitor é registado no cartão de medições feitas na farmácia, podendo ainda ser registado no *Sifarma 2000* para um seguimento mais personalizado. Este valor é comparado com os valores padrão definidos (Anexo 14)

A comparação dos valores determinados com o que está preconizado deve pressupor uma avaliação de todo o enquadramento clínico e terapêutico do utente. Estas medições nunca devem ser encaradas como diagnóstico. Valores muito desviados do padrão normal constituem um motivo para alertar o doente. Porém, é necessário considerar que podemos estar perante uma situação pontual, devendo aconselhar o utente a repetir o doseamento num outro dia. Após descartar esta hipótese é essencial avaliar a razão do desvio dos valores. Caso o utente tenha uma terapia instituída deve-se inferir acerca da adesão à terapêutica, e só posteriormente referenciar para o médico, de modo a promover um ajuste da mesma. Numa situação sem diagnóstico nem terapêutica instituída, o doente deve ser referenciado para o médico, para que seja sujeito a uma apreciação mais minuciosa. Em ambos os casos é dever do farmacêutico prestar aconselhamento relativamente à problemática em causa.

Por fim, é de referir que na *Farmácia da Alameda*, para além da determinação dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos enunciados, também se realiza a administração de vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação.

### 3.10 - Preparação de medicamentos

Um Medicamento Manipulado é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico. O *D.L. n.º 95/2004, de 22 de Abril*, regula a prescrição e a preparação destes medicamentos [24]. Os manipulados são preparados no laboratório, de acordo com as Boas Práticas de Fabrico de Manipulados, definidas pela *Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho*. As matérias-primas utilizadas na sua preparação têm que cumprir as exigências da respetiva monografia, inscrita na Farmacopeia Portuguesa ou nas farmacopeias de outros estados membros da Comunidade Europeia. Assim, as matérias-primas aquando da sua receção têm de ser acompanhadas pelo respetivo boletim de análise, que atesta a conformidade do produto face ao que está recomendado na Farmacopeia.

O procedimento de preparação de um manipulado exige o preenchimento de uma ficha de preparação onde deve ser registado: o número de lote, substâncias utilizadas e respetivo lote, modo de preparação, dados do utente e do prescritor, controlo de qualidade, prazos de utilização e condições de conservação, bem como o cálculo do respetivo preço de venda ao público, de acordo com a legislação em vigor. A *Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho*, estabelece que o cálculo do PVP dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.

Após preparar o manipulado é necessário elaborar o rótulo adequado, que deve fornecer toda a informação necessária ao doente:

- Identificação da farmácia;
- Identificação do DT;
- Nome do doente;
- Formulação do medicamento;
- Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- Prazo de validade;
- Condições de conservação do medicamento;
- Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento como, por exemplo, “agite antes de usar”, “uso externo” (em fundo vermelho);
- Via de administração;
- Posologia.

A este nível existe alguma documentação obrigatória, elaborada pelo DT ou sob a sua supervisão, que é arquivada na farmácia durante um prazo mínimo de 3 anos:

- Registos dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida;

- Registos referentes às preparações efetuadas, que devem figurar na ficha de preparação do medicamento manipulado. A esta deve anexar-se a fotocópia da respetiva receita médica e o rótulo;
- Arquivo dos boletins de análise de todas as matérias-primas, referindo para cada uma o respetivo fornecedor.

A comparticipação dos medicamentos manipulados que vigora atualmente é de 30%, desde que incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional, ou se consistirem em fórmulas magistrais que constem na lista de medicamentos manipulados comparticipáveis (*D.L. n.º 48-A/2010, de 13 de Maio*). A sua prescrição é feita no modelo normal de receita, devendo apenas constar o medicamento manipulado e estar presente a indicação “F.S.A” (faça segundo a arte) ou “manipulado”.

### **3.11 - Contabilidade e gestão**

#### **3.11.1 - Princípios gerais da legislação laboral**

Segundo o *D.L. n.º 7/2011, de 10 de Janeiro*, as farmácias de oficina podem funcionar 24 horas por dia, sete dias por semana, em articulação com o regime de turnos. No que diz respeito ao período de funcionamento das farmácias de oficina, é disposto na *Portaria n.º 31-A/201 de 11 de Janeiro* um período mínimo de 50 horas de funcionamento semanal. Além disso, o período de funcionamento diário das farmácias de oficina deve ser fixado em termos que garantam a abertura ao público nos períodos seguintes:

- De segunda a sexta-feira, das 10 às 13 horas e das 15 às 19 horas;
- Ao sábado, das 10 às 13 horas.

O proprietário da farmácia comunica os períodos de funcionamento, diário e semanal, da farmácia ao INFARMED.

#### **3.11.2 - Processamento de receituário e faturação a entidades participadoras**

O receituário dos diversos organismos é sujeito a um tratamento mensal para que a farmácia possa ser reembolsada no montante correspondente à comparticipação de cada um dos respetivos organismos. O *Sifarma 2000* atribui consoante o organismo um número de receita e de lote, quando esta é processada durante o atendimento. Após a conferência do receituário já enunciada anteriormente, as receitas são separadas e organizadas por organismo em lotes de 30 receitas. Posteriormente são impressos os verbetes de identificação do lote. Este documento emitido por via informática consiste num resumo das 30 receitas desse lote, no qual consta:

- O n.º de lote;
- A quantidade de receitas do lote;

- O nº de embalagens referentes a cada receita;
- O PVP;
- Os encargos dos utentes;
- O valor a pagar pela entidade, respeitante ao total das receitas.

Este verbete deve ser carimbado e anexado às receitas que formam aquele lote. No último dia de cada mês é emitida, após o fecho dos lotes e para cada organismo, um resumo dos verbetes de lote.

Na *Farmácia da Alameda* a emissão de faturas e o encaminhamento dos respetivos documentos do final do mês relativos ao receituário é efetuado pelo DT, ou quando solicitado pelo farmacêutico substituto (Tabela 22). De acordo com os acordos estabelecidos, a ANF adianta o pagamento à farmácia do valor das participações dos medicamentos. Posteriormente os organismos participadores reembolsam a ANF.

Tabela 22: Descrição dos documentos a emitir no processamento do receituário e faturação.

<p align="center"><b>Receituário do SNS</b></p>	<p align="center">- 2 exemplares do resumo verbete (1 para a farmácia outra para a ARS (Associação Regional de Saúde)); - 4 exemplares da fatura (2 para a ARS, 1 ANF, 1 farmácia);</p>	<p>A faturação (juntamente com as respetivas receitas) deve estar pronta até ao dia 5 do seguinte mês em caixote bem fechado e com a respetiva guia de transporte dos CTT. Um exemplar desta fica na farmácia.</p>
<p align="center"><b>Outras entidades - a ANF é responsável por reembolsar o dinheiro, facilitando o processo.</b></p>	<p align="center">- 4 exemplares do resumo de lote (3 ANF e 1 farmácia); - 4 exemplares da fatura (3 ANF e 1 farmácia); - 3 exemplares do documento de entrega na ANF (2 ANF e 1 farmácia)</p>	<p>Estes documentos são enviados juntamente com as receitas em correio registado, com aviso de receção.</p>

Uma outra ação a desenvolver, consiste no envio ao INFARMED dos registos relativos aos psicotrópicos e estupefacientes nos prazos referidos na Tabela 23. Estes registos são realizados informaticamente pelo *Sifarma 2000*, o que facilita este processo. É necessário manter em arquivo, pelo período de 3 anos, os duplicados dos documentos enviados.

Tabela 23: Requisitos de envio obrigatório ao INFARMED [25].

Estupefacientes e psicotrópicos	Registo de entradas	Registo de saídas	Balanço	Duplicado das receitas
Sujeitos a receita médica especial (triplicado)	Trimestralmente (até 15 dias após o termino de cada trimestre)	Trimestralmente (até 15 dias após o termino de cada trimestre)	Anualmente (até dia 3 de Janeiro do ano seguinte)	Mensalmente (até ao dia 8 do mês seguinte)
Sujeitos a receita médica normal (benzodiazepinas)	Não se aplica		Anualmente (até dia 3 de Janeiro do ano seguinte)	Não se aplica

### 3.11.3 - Documentos contabilísticos e princípios fiscais

O farmacêutico deve possuir noções básicas do funcionamento da farmácia enquanto empresa, uma vez que diariamente contacta com uma série de documentos que deve saber interpretar e manusear (Anexo 15).

No contexto dos princípios fiscais é importante definir o conceito de imposto como: “prestações patrimoniais estabelecidas por lei, coativas e sem carácter sancionatório, unilaterais e definitivas, a favor do Estado ou outros entes por ele designados para a realização de fins públicos”. Existem dois tipos de impostos no enquadramento fiscal português. São eles:

- Imposto sobre o valor acrescentado (IVA): o valor deste imposto encontra-se dependente do valor das compras e das vendas de cada mês;
- Imposto sobre o rendimento das pessoas singulares (IRS): é relativo ao ordenado dos funcionários; o seu valor depende de cada situação em particular;
- Imposto sobre o rendimento das pessoas coletivas (IRC): é calculado com base no rendimento gerado pela farmácia durante o ano. O balanço permite às finanças calcular o valor do IRC a cobrar à farmácia.

## 3.12 - Conclusão

A saúde da população é fundamental para a felicidade e o bem-estar de todos os indivíduos, sendo os medicamentos parte essencial e crítica dos serviços de saúde em todas as sociedades e culturas. O papel do farmacêutico no mundo é tão nobre quanto vital. O farmacêutico representa o órgão de ligação entre a medicina e a Humanidade. Este é visto pela sociedade como promotor do bem-estar e da Saúde Pública, sendo um dos principais intervenientes no circuito do medicamento. Esta confiança depositada no farmacêutico exige que o mesmo, enquanto profissional de saúde, assuma uma posição de disponibilidade e comprometimento perante aqueles que serve.

O estágio curricular em Farmácia Comunitária revelou-se um complemento importante ao percurso académico, não só porque me permitiu aplicar e reforçar a formação técnico-científica, como também fomentou o desenvolvimento de novos conhecimentos. O contacto com o utente na prática diária estimulou o desenvolvimento de virtudes que devem ser reunidas no farmacêutico: saber ouvir, saber compreender, saber esclarecer, saber agir, ser prestável e atencioso.

Ser farmacêutico na plenitude das suas competências, exige a humildade de reconhecer que o conhecimento não tem fim, e que a formação é um desafio evolutivo para toda a vida.

### 3.13 - Bibliografia

1. Conselho Nacional da Qualidade, O.d.F., *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária*. 3º ed, 2009. 53.
2. Farmácias, A.Nd. *Farmácias e a Comunidade*. 2012 [cited 2012 01-04-2012]; Available from: <http://www.anf.pt>.
3. INFARMED. *Legislação Farmacêutica Compilada*. 2012 01-04-2012 [cited 2012; Available from: <http://www.infarmed.pt>.
4. Saúde, M.d., *Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto: Regime Jurídico das Farmácias de Oficina*, in *Diário da República*, 2007.
5. República, A.d., *Lei nº 26/2011, de 16 de Junho: Transferência de farmácias*, in *Diário da República*, 2011.
6. INFARMED, G.J.e.C.d., *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*, 2007.
7. SOCIAL, M.D.T.E.D.S., *Decreto-Lei nº 163/2006 de 8 de Agosto: ,* in *Diário da República*, 2006.
8. INTERNA, M.D.A., *Portaria nº 1532/2008 de 29 de Dezembro: Regime jurídico de segurança contra incêndio em edifícios*, in *Diário da República*2008.
9. INTERNA, M.D.A., *Decreto-Lei nº 220/2008 de 12 de Novembro*, in *Diário da República*, 2008.
10. INFARMED, G.J.e.C.d., *Deliberação nº 1500/2004, 7 de Dezembro*, in *Legislação Farmacêutica Compilada*, 2004.
11. SAÚDE, M.D., *Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto*, in *Diário da República*, 2006.
12. INFARMED, G.J.e.C.d., *Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de Junho*, in *Legislação Farmacêutica Compilada*, 2009.
13. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, D.D.R.E.D.P., *Decreto-Lei nº 216/2008 de 11 de Novembro*, in *Diário da República*, 2008.
14. M., K., *Pharmacy in the 21st Century*, in *Encyclopedia of Clinical Pharmacy*2003. p. 749-752.
15. SAÚDE, M.D., *Decreto-Lei nº 189/2008 de 24 de Setembro*, in *Diário da República*, 2008.
16. INFARMED, G.J.e.C.d., *Decreto-Lei nº 184/97, de 26 de Julho*, in *Legislação Farmacêutica Compilada*, 1997.
17. INFARMED, G.J.e.C.d., *Decreto-Lei nº 232/99, de 24 de Junho*, in *Legislação Farmacêutica Compilada*, 1999.
18. VALORMED. VALORMED. 2012 [cited 2012; Available from: <http://www.valormed.pt/>.
19. Farmácia, G.d.B.P.d., *INDICAÇÃO FARMACÊUTICA NO USO RACIONAL DOS MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA - PROTOCOLO DA FEBRE*. 2006.
20. GERAL, ND.C.P.A.P.D.M.D.C., *Recomendações para o tratamento farmacológico da Dor*. 2007.

21. ORGANIZATION, W.H., *The optimal duration of exclusive breastfeeding - Report of an Expert Consultation* March 2001.
22. Chen A, R.W., *Breastfeeding and the risk of postneonatal death in the United States*, in *Pediatrics* 2004. p. 113:435-9.
23. INFARMED. *Dispositivos Médicos*. 2012; Available from:  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS/CLASSIFICACAO\\_E\\_FRONTIERS/CLASSIFICACAO\\_FRONTIERS\\_INTRODUCAO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/CLASSIFICACAO_E_FRONTIERS/CLASSIFICACAO_FRONTIERS_INTRODUCAO).
24. SAÚDE, M.D., *Decreto-Lei nº 95/2004 de 22 de Abril*, 2004.
25. Associação Nacional das Farmácias, A., *Circular nº112/2005: Estupefacientes e psicotrópicos*, 2005.

# Anexos

### **Capítulo I - Análise da Monitorização Farmacocinética da Gentamicina nos Serviços Farmacêuticos do CHCB**

Anexo 1: Impresso de monitorização farmacocinética dos Serviços Farmacêuticos do CHCB;

Anexo 2: Esquema de um modelo monocompartimental via administração por perfusão contínua e respetivas equações farmacocinéticas;

Anexo 3: Consumo da gentamicina e da amicacina no CHCB durante os cinco anos de estudo (dados retirados da análise ABC do CHCB);

Anexo 4: Estatística de resistência à gentamicina no CHCB durante os 5 anos de estudo (percentagem de resistentes/isolamentos totais);

Anexo 5: Estatística de resistência à gentamicina por microrganismo no CHCB durante os 5 anos de estudo (percentagem de resistentes/isolamentos).

### **Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

Anexo 6: Indicadores e objetivos da qualidade na farmacotecnia;

Anexo 7: Lista de medicamentos legislados para dispensa em ambulatório;

Anexo 8: Impresso de requisição de estupefacientes e psicotrópicos;

Anexo 9: Impresso de requisição/distribuição e administração de medicamentos hemoderivados (Via farmácia e serviço);

Anexo 10: Anexo do *Despacho nº 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003* que regulamenta as comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do sector público administrativo;

Anexo 11: *Decreto-Lei nº 97/95, de 10 de Maio* que regulamenta as comissões de ética para a saúde.

### **Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Anexo 12: Características especiais dos leites;

Anexo 13: Exemplos de dispositivos médicos das diferentes classes de risco;

Anexo 14: Valores de referência dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos;

Anexo 15: Documentos contabilísticos a considerar na gestão da farmácia comunitária.

## Anexo 1: Impresso de monitorização farmacocinética dos Serviços Farmacêuticos do CHCB.

**IMPRESSO**

Farmacocinética clínica - monitorização sérica de fármacos

Código: CHCB.IMP.COMFT.08

Edição: 1

Revisão: 1

Médico: _____ Ext. telef.: _____	Serviço: _____
Razão do pedido:	<b>IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE</b> (Colar etiqueta autocolante)

Diagnóstico: _____
Idade: _____ Peso(Kg): _____ Altura(cm): _____ Creatinina: _____
<input type="checkbox"/> Insuf. renal <input type="checkbox"/> Insuf. cardíaca <input type="checkbox"/> Insuf. hepática <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Ascite <input type="checkbox"/> Outros: _____

FÁRMACO EM ESTUDO			
Fármaco	Posologia (dose e frequência)	Via de adm.	Horário de adm.
Gentamicina			
Vancomicina			

Terapêutica medicamentosa concomitante: \_\_\_\_\_

Fármaco	Início da terapêutica	Última administração	Colheita das amostras	Concentração sérica determinada
Gentamicina	Data: __/__/__ Hora: _____	Data: __/__/__ Hora: _____	Data: __/__/__ Hora: _____	
Vancomicina	Data: __/__/__ Hora: _____	Data: __/__/__ Hora: _____	Data: __/__/__ Hora: _____	
	Data: __/__/__ Hora: _____	Data: __/__/__ Hora: _____	Data: __/__/__ Hora: _____	

A preencher pelos Serviços Farmacêuticos

Parâmetros farmacocinéticos encontrados			Proposta de posologia		Concentrações séricas prevista no estado estacionário		
Vd (L/Kg)	Ke (h <sup>-1</sup> )	T1/2 (h)	Dose	Intervalo	Cmax (mcg/ml)	Cmin	Cint
1 _____	_____	_____	1 _____	_____	1 _____	_____	_____
2 _____	_____	_____	2 _____	_____	2 _____	_____	_____
Observações:							

Farmacêutico: \_\_\_\_\_

Data: \_\_/\_\_/\_\_

Página: 1 de 1



Anexo 2: Esquema de um modelo monocompartimental via administração por perfusão contínua e respectivas equações farmacocinéticas.  $C_t$  - concentração plasmática a tempo "t",  $K_0$  - velocidade de perfusão,  $V_d$  - volume de distribuição,  $K_e$  - constante de velocidade de eliminação, t - qualquer tempo após o início da perfusão, T - tempo real da perfusão, (t-T) - tempo decorrido após o término da perfusão, CL - clearance,  $t_{1/2}$  - semivida de eliminação.



$$C_t = \frac{K_0}{V_d \cdot K_e} \cdot (1 - e^{-K_e \cdot t}); \text{ para } t \leq T$$

$$C_t = \frac{K_0}{V_d \cdot K_e} \cdot (1 - e^{-K_e \cdot T}) \cdot e^{-K_e \cdot (t-T)}; \text{ para } t > T$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_e}$$

$$CL = V_d \cdot K_e$$

Anexo 3: Consumo da gentamicina e da amicacina no CHCB durante os cinco anos de estudo (dados retirados da análise ABC do CHCB).

Ano	Quantidade consumida (unidade)			
	Gentamicina		Amicacina	Carbapenemos
	40 mg/1 mL	80 mg/2mL	500 mg/2mL	
2007	448	3284	200	7856
2008	420	2983	343	8700
2009	210	2278	-	8826
2010	0	2143	869	9580
2011	0	1977	1098	7944

Anexo 4: Estatística de resistência à gentamicina no CHCB durante os 5 anos de estudo (percentagem de resistentes/isolamentos totais).

<b>Ano</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>
<b>Gentamicina</b>	21,84%	11,28%	11,81%	18,02%	18,65%
<b>Gentamicina em alta concentração</b>	0,00%	17,48%	41,95%	41,88%	33,09%
<b>Gentamicina + penicilina</b>	6,43%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Anexo 5: Estatística de resistência à gentamicina por microrganismo no CHCB durante os 5 anos de estudo (percentagem de resistentes/isolamentos).

Bactérias	2007	2008	2009	2010	2011
<i>Acinetobacter baumannii</i>	33,33%	11,54%	18,18%	95,89%	83,45%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,91%	7,59%	5,04%	12,82%	9,71%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<i>Escherichia coli</i>	11,51%	9,05%	8,55%	10,46%	9,64%
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,00%	0,00%	0,00%	2,00%	4,55%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15,20%	0,00%	2,56%	13,82%	12,35%
<i>Serratia marcescens</i>	0,00%	43,75%	11,11%	0,00%	0,00%
<i>Enterococcus faecalis</i>	100,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<i>Enterococcus faecium</i>	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,90%	3,23%	5,20%	2,44%	9,92%
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	40,00%	0,00%	37,50%	33,33%	33,33%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	40,00%	39,60%	38,62%	34,04%	44,85%
<i>Staphylococcus hominis</i>	75,00%	33,33%	22,89%	17,57%	31,48%
<i>Streptococcus do grupo viridans</i>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

## Anexo 6: Indicadores e objetivos da qualidade na farmacotecnia.

Objetivos	Indicadores de qualidade
<ul style="list-style-type: none"><li>- Melhorar o tempo de entrega e preparações de citotóxicos;</li><li>- Controlo da qualidade dos manipulados;</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Diminuir o nº de regularizações efetuadas entre o armazém central e o armazém do setor;</li><li>- Monitorizar o controlo microbiológico de superfícies dos dois módulos de salas limpas;</li><li>- Monitorizar o controlo microbiológico de produto dos citotóxicos e das preparações de nutrição parentérica:<ul style="list-style-type: none"><li>- Monitorizar as não conformidades (NC) na inserção de dados para carregamento<ul style="list-style-type: none"><li>- Monitorizar as NC da manga;</li></ul></li></ul></li><li>- Monitorizar o nº de discrepâncias de <i>stock</i> na FDS, no carregamento;<ul style="list-style-type: none"><li>- Monitorizar as NC na reembalagem</li></ul></li></ul>

## Anexo 7: Lista de medicamentos legislados para dispensa em ambulatório.

Patologia Especial	Âmbito	Comp.	Legislação
ARTRITE REUMATÓIDE, ESPONDILITE ANQUILOSANTE, ARTRITE PSORIÁTICA, ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR E PSORÍASE EM PLACAS	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 18419/2010, de 2 de Dezembro  Procedimento de registo mínimo	100%	Despacho nº 18419/2010, de 2/12, alterado pelo Despacho nº 1845/2011, de 12/01, Declaração de Rectificação nº 286/2011, de 31/01 e Despacho nº 17503-A/2011, de 29/12
FIBROSE QUÍSTICA	Medic. comparticipados	100%	Desp. 24/89, de 2/2; Portaria nº 1474/2004, de 21/12
DOENTES INSUFICIENTES CRÓNICOS E TRANSPLANTADOS RENAIS	Medicamentos incluídos no anexo do Desp. nº 3/91, de 08 de Fevereiro  Lista de Medicamentos	100%	Despacho nº 3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho nº 11619/2003, de 22/05, Despacho nº 14916/2004, de 02/07, Rectificação nº 1858/2004, de 07/09, Despacho nº 25909/2006, de 30/11, Despacho nº 10053/2007 de 27/04 e e Despacho nº 8680/2011 de 17/06
DOENTES INSUFICIENTES RENAI CRÓNICOS	Medicamentos contendo ferro para administração intravenosa; Medicamentos (DCI): Eprex (epoetina alfa); Neorecormon (epoetina beta); Retacrit (epoetina zeta); Aranesp (darbepoetina alfa); Mircera (Metoxipolietilenoglicol-epoetina beta).	100%	Despacho nº 10/96, de 16/05; Despacho nº 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho nº 6370/2002, de 07/03, Despacho nº 22569/2008, de 22/08, Despacho nº 29793/2008, de 11/11 e Despacho nº 5821/2011, de 25/03
INDIVÍDUOS AFECTADOS PELO VIH	Medicamentos indicados para o tratamento da infecção pelo VIH, incluídos no Despacho nº 280/96.	100%	Desp. 14/91, de 3/7; Desp. 8/93, de 26/2; Desp. 6/94, de 6/6; Desp. 1/96, de 4/1; Desp. 280/96, de 6/9, alterado pelo Desp. 6 778/97, de 7/8 e Despacho nº 5772/2005, de 27/12/2004
- DEFICIÊNCIA DA HORMONA DE CRESCIMENTO NA CRIANÇA; - SÍNDROMA DE TURNER; - PERTURBAÇÕES DO CRESCIMENTO; - SÍNDROME DE PRADER-WILLI; - TERAPÊUTICA DE SUBSTITUIÇÃO EM ADULTOS	Medicamentos contendo hormona de crescimento nas indicações terapêuticas referidas no Despacho nº 12455/2010, de 22 de Julho	100%	Despacho nº 12455/2010, de 22/07

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 8599/2009, de 19 de Março	100%	Despacho nº 8599/2009, de 19/03
SINDROMA DE LENNOX-GASTAUT	Taloxa	100%	Desp. 13 622/99, de 26/5
PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS FAMILIARES E ATAXIAS CEREBELOSAS HEREDITÁRIAS, nomeadamente a doença de Machado-Joseph	Medicação antiespástica, anti-depressiva, indutora do sono e vitamínica, desde que prescrita em consultas de neurologia dos hospitais da rede oficial e dispensada pelos mesmos hospitais	100%	Despacho nº 19 972/99 (2.ª série), de 20/9
PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA DE TRANSPLANTE RENAL ALOGÉNICO	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março	100%	Despacho nº 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho nº 3069/2005, de 24/01, Despacho nº 15827/2006, de 23/06, Despacho nº 19964/2008, de 15/07, Despacho nº 8598/2009, de 26/03, Despacho nº 14122/2009, de 12/06, Despacho nº 19697/2009, de 21/08, Despacho nº 5727/2010, de 23/03, Despacho nº 5823/2011, de 25/03, Despacho nº 772/2012, de 12/01 e Declaração de retificação nº 347/2012, de 03/02
PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA DO TRANSPLANTE CARDÍACO ALOGÉNICO	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março	100%	Despacho nº 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho nº 3069/2005, de 24/01, Despacho nº 15827/2006, de 23/06, Despacho nº 19964/2008, de 15/07, Despacho nº 8598/2009, de 26/03, Despacho nº 14122/2009, de 12/06, Despacho nº 19697/2009, de 21/08, Despacho nº 5727/2010, de 23/03, Despacho nº 5823/2011, de 25/03, Despacho nº 772/2012, de 12/01 e Declaração de retificação nº 347/2012, de 03/02
PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO ALOGÉNICO	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março	100%	Despacho nº 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho nº 3069/2005, de 24/01, Despacho nº 15827/2006, de 23/06, Despacho nº 19964/2008, de 15/07, Despacho nº 8598/2009, de 26/03, Despacho nº

			14122/2009, de 12/06, Despacho nº 19697/2009, de 21/08, Despacho nº 5727/2010, de 23/03, Despacho nº 5823/2011, de 25/03, Despacho nº 772/2012, de 12/01 e Declaração de retificação nº 347/2012, de 03/02
DOENTES COM HEPATITE C	Ribavirina; Peginterferão alfa 2-a; Peginterferão alfa 2-b	100%	Portaria nº 194/2012, de 18/04;
ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM)	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 11728/2004 (2.ª série), de 17 de Maio	100%	Despacho nº 11728/2004, de 17/05; alterado pelo Despacho nº 5775/2005, de 18/02, Rectificação nº653/2005, de 08/04, Despacho nº10303/2009, de 13/04 e Despacho nº12456/2010, de 22/07
DOENTES ACROMEGÁLICOS	Análogos da somatostatina - Sandostatina®, Sandostatina LAR® (Octreotida); Somatulina®, Somatulina Autogel® (Lanreotida);	100%	Desp. nº 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Rectificação nº 652/2005, de 06/04
DOENTES ACROMEGÁLICOS	Tratamento de doentes que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou radioterapia e nos quais um tratamento médico apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações de IGIF-1 ou não foi tolerado - Somavert® (Pegvisomante)  Ver lista	100%	Desp. nº 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Rectificação nº 652/2005, de 06/04
DOENÇA DE CROHN ACTIVA GRAVE OU COM FORMAÇÃO DE FÍSTULAS	Remicade® - (Infliximab) Humira® - (Adalimumab) Ver lista	100%	Desp. nº 4466/2005, de 10/02, alterado pelo Despacho nº 30994/2008, de 21/11.

## Anexo 8: Impresso de requisição de estupefacientes e psicotrópicos.

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º \_\_\_\_\_ **Anexo X**

Serviços Farmacêuticos do \_\_\_\_\_

SERVIÇO SALA \_\_\_\_\_ Código \_\_\_\_\_

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
<i>Total</i>					<i>Total</i>	

Assinatura legível do director do serviço ou legal substituto	Assinatura legível do director dos serviços farmacêuticos ou legal substituto	Entregue por (ass. legível)
_____	_____	_____
Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Data ____/____/____ N.º Mec. _____
		Recebido por (ass. legível)
		_____
		Data ____/____/____ N.º Mec. _____

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.)

## Anexo 9: Impresso de requisição/distribuição e administração de medicamentos hemoderivados (Via farmácia e serviço).

Número de série \_\_\_\_\_

VIAFARMÁCIA

### MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO (Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos <sup>(\*)</sup>)

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_

<b>Médico</b> (Nome legível) _____ <b>N.º Mec.</b> _____ ou <b>Vinheta</b> _____ <b>Assinatura</b> _____ <b>Data</b> ___/___/___		<b>Identificação do doente</b> (nome, R.F., n.º do processo, n.º de utente do SNS) _____  <i>Apor etiqueta autocolante citógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.</i>	<b>Quadro A</b>
<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA</b> (A preencher pelo médico)			<b>Quadro B</b>
<b>Hemoderivado</b> _____ (Nome, forma farmacêutica, via de administração)			
<b>Dose/Frequência</b> _____ <b>Duração do tratamento</b> _____			
<b>Diagnóstico/Justificação Clínica</b> _____ _____ _____			

<b>REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º</b> ___/___/___ <i>(*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				<b>Quadro C</b>
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
<b>Enviado</b> ___/___/___ <b>Farmacêutico</b> _____ <b>N.º Mec.</b> _____				

(\*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imuno-hemoterapia

**Recebido** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **Serviço requisitante** \_\_\_\_\_ **N.º Mec.** \_\_\_\_\_  
*(Assinatura)*

<p><b>I. Instruções relativas à documentação:</b>  A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVICO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.  VIASERVICO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.  VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <u>Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da requisição, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.</u></p> <p><b>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:</b>  a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.  b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo as condições de conservação do rotulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>
--



Anexo 10: Anexo do *Despacho nº 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003* que regulamenta as comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do sector público administrativo.

“(…) Regulamento das comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do sector público administrativo (SPA) integrados na rede de prestação de cuidados de saúde referidos na alínea a) do nº 1 do artigo 2.º do regime jurídico da gestão hospitalar, aprovado pela Lei nº 27/2002, de 8 de Novembro.

O presente regulamento visa enquadrar as competências, composição e modo de funcionamento das comissões de farmácia e de terapêutica.

1 - A comissão de farmácia e terapêutica tem a seguinte composição:

1.1 - A comissão de farmácia e terapêutica é constituída no máximo por seis membros, sendo metade médicos e metade farmacêuticos.

1.2 - A comissão de farmácia e terapêutica é presidida pelo director clínico do hospital ou por um dos seus adjuntos, sendo os restantes médicos nomeados pelo director clínico do hospital e os farmacêuticos pelo director dos serviços farmacêuticos, de entre os médicos e farmacêuticos do quadro do hospital.

2 - Compete à comissão de farmácia e terapêutica:

2.1 - Actuar como órgão de ligação entre os serviços de acção médica e os serviços farmacêuticos;

2.2 - Elaborar as adendas privativas de aditamento ou exclusão ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos;

2.3 - Emitir pareceres e relatórios, acerca de todos os medicamentos a incluir ou a excluir no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, que serão enviados trimestralmente ao INFARMED;

2.4 - Velar pelo cumprimento do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e suas adendas;

2.5 - Pronunciar-se sobre a correcção da terapêutica prescrita aos doentes, quando solicitado pelo seu presidente e sem quebra das normas deontológicas;

2.6 - Apreciar com cada serviço hospitalar os custos da terapêutica que periodicamente lhe são submetidas, após emissão de parecer obrigatório pelo director dos serviços farmacêuticos do hospital;

2.7 - Elaborar, observando parecer de custos, a emitir pelo director dos serviços farmacêuticos, a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos serviços de acção médica;

2.8 - Propor o que tiver por conveniente dentro das matérias da sua competência.

3 - A comissão de farmácia e terapêutica reúne obrigatoriamente de três em três meses, sem prejuízo de poder reunir sempre que o presidente a convoque.

3.1 - As reuniões trimestrais da comissão de farmácia e terapêutica abordarão a recolha de informação sobre a prescrição e utilização dos medicamentos no ambiente hospitalar, tendo em vista a eficácia do tratamento do doente e o objectivo de poupança e racionalidade na gestão de stocks.”

Anexo 11: *Decreto-Lei nº 97/95, de 10 de Maio* que regulamenta as comissões de ética para a saúde.

“ (...) Artigo 2.º

Composição

1 - As CES têm uma composição multidisciplinar e são constituídas por sete membros, designados de entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos, juristas, teólogos, psicólogos, sociólogos ou profissionais de outras áreas das ciências sociais e humanas.

2 - As CES, sempre que considerem necessário, podem solicitar o apoio de outros técnicos ou peritos.

Artigo 3.º

Constituição

1 - Cabe ao director clínico das instituições e serviços de saúde públicos ou unidades privadas de saúde designar os membros da respectiva CES.

2 - A constituição das CES está sujeita a homologação pelo respectivo órgão de gestão e pelo conselho geral, quando exista

3 - Relativamente às unidades privadas de saúde, a homologação da constituição das CES cabe à Ordem dos Médicos.

Artigo 4.º

Mandato

O mandato dos membros das CES é de três anos, podendo ser renovado por iguais períodos.

Artigo 5.º

Direcção

As CES funcionam sob a direcção de um presidente, coadjuvado por um vice-presidente, eleitos por e de entre os seus membros.

Artigo 6.º

Competências

1 - Compete às CES:

a) Zelar, no âmbito do funcionamento da instituição ou serviço de saúde respectivo, pela salvaguarda da dignidade e integridade humanas;

b) Emitir, por sua iniciativa ou por solicitação, pareceres sobre questões éticas no domínio das actividades da instituição ou serviço de saúde respectivo;

c) Pronunciar-se sobre os protocolos de investigação científica, nomeadamente os que se refiram a ensaios de diagnóstico ou terapêutica e técnicas experimentais que envolvem seres humanos e seus produtos biológicos, celebrados no âmbito da instituição ou serviço de saúde respectivo;

d) Pronunciar-se sobre os pedidos de autorização para a realização de ensaios clínicos da instituição ou serviço de saúde respectivo e fiscalizar a sua execução, em especial no que respeita aos aspectos éticos e à segurança e integridade dos sujeitos do ensaio clínico;

e) Pronunciar-se sobre a suspensão ou revogação da autorização para a realização de ensaios clínicos na instituição ou serviço de saúde respectivo;

f) Reconhecer a qualificação científica adequada para a realização de ensaios clínicos, relativamente aos médicos da instituição ou serviço de saúde respectivo;

g) Promover a divulgação dos princípios gerais da bioética pelos meios julgados adequados, designadamente através de estudos, pareceres ou outros documentos, no âmbito dos profissionais de saúde da instituição ou serviço de saúde respectivo.

2 - No exercício das suas competências, as CES deverão ponderar, em particular, o estabelecido na lei, nos códigos deontológicos e nas declarações e directrizes internacionais existentes sobre as matérias a apreciar. (...) ”

## Anexo 12: Características especiais dos leites.

Leites	Observações
Antiobstipantes	Constituídos na totalidade por lactose, aumentam a osmolaridade e o teor de água nas fezes, são ricos em cálcio, fósforo e magnésio, iões fundamentais para a motilidade gastrointestinal.
Anticólicas	Constituídos por 1/3 de lactose e 2/3 de maltodextrinas evitam o excesso de lactose no cólon, responsável pela fermentação e formação de gases que originam as cólicas.
Saciedade	Constituídos por mais açúcares de absorção lenta (que evitam hipoglicémias e que provocam a sensação de fome no bebé), ácidos gordos de cadeia longa, 40% lactose, 25% de maltodextrinas, 25% de amido de milho e 10% de glucose.
Antiregurgitantes:	Só espessam no estômago devido à sua constituição em amido de milho pré-gelatinizado que precipita a pH ácido; os triglicéridos de cadeia média facilitam o esvaziamento gástrico.
Hipoalergénicos:	São formulações parcialmente hidrolisadas, que são importantes na primeira fase pós nascimento ou em crianças intolerantes.
Antidiarreicos:	Não têm lactose nem sacarose, mas sim frutose e pectinas para estimular o apetite. São enriquecidos com sódio, cloro e potássio. Usam-se por 5 dias, ao fim dos quais se faz a transição gradual para a fórmula habitual.

## Anexo 13: Exemplos de dispositivos médicos das diferentes classes de risco.

<b>Dispositivos médicos de classe I</b>	Sacos coletores de urina, sacos para ostomia, fraldas e pensos para incontinência, meias de compressão, pulsos, meias e joelheiras elásticas, canadianas, cadeiras de rodas, seringas sem agulha, soluções para irrigação ou lavagem mecânica, dispositivos invasivos, destinados a serem utilizados na cavidade oral até à faringe, no canal auditivo até ao tímpano ou na cavidade nasal, algodão hidrófilo e ligaduras.
<b>Dispositivos médicos da classe IIa</b>	Compressas de gaze hidrófila, pensos de gaze não impregnados com medicamentos, adesivos oclusivos para uso tópico, agulhas das seringas e lancetas.
<b>Dispositivos médicos classe IIb - médio risco</b>	Material destinado ao tratamento de feridas que atingem de forma substancial e extensa a derme, pelo que a cicatrização exige intervenção secundária, canetas de insulina, preservativos, dispositivos destinados especificamente a serem utilizados na desinfecção, limpeza, lavagem ou hidratação de lentes de contacto.
<b>Dispositivos médicos classe III - alto risco</b>	Preservativos com espermicida; pensos com medicamentos, dispositivos implantáveis utilizados na contraceção ou invasivos de utilização a longo prazo.

## Anexo14: Valores de referência dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos.

Parâmetros bioquímicos e fisiológicos	Valores de referência
Colesterol total	<190 mg/dL
HDL	> 60 mg/dL
LDL	<115 mg/dL
Triglicéridos	<150 mg/dL
Glicemia	Jejum<110 mg/dL Pós-prandial (1-2 h após refeição)<145 mg/dL
Ácido úrico	homem<7,0 mg/dL e mulher<5,7 mg/dL
Hemoglobina	mulher 14±2 mg/dL e homem 16±2 mg/dL
Transaminases	GPT - mulher <32 U/L e homem<41 U/L GOT - mulher<33 U/L e homem<40 U/L G-GT - mulher<39 U/L e homem<66 U/L
Creatinina	mulher<0,9 mg/dL e homem<1,1 mg/dL
Ureia	idade<65 anos < 50 mg/dL e idade>65 anos<71 mg/dL
Pressão arterial	Sistólica< 120 mmHg Diastólica< 80 mmHg

Anexo 15: Documentos contabilísticos a considerar na gestão da farmácia comunitária.

<b>Guia de remessa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É o documento que acompanha obrigatoriamente a mercadoria desde o fornecedor até à farmácia.</li> <li>- Permite conferir a encomenda.</li> </ul>
<b>Fatura</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É o documento que caracteriza a encomenda, quanto à qualidade, quantidade, preço e taxas de IVA, devendo ser conferida após a sua chegada à farmácia com a guia de remessa.</li> </ul>
<b>Recibo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É o documento que comprova um pagamento efetuado pela farmácia.</li> </ul>
<b>Nota de devolução</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É o documento emitido aquando do processamento de uma devolução.</li> <li>- Deve conter a identificação da farmácia, o número da nota de devolução, a identificação do fornecedor, a enumeração dos produtos, referindo a quantidade, os preços de venda e de custo, a taxa de IVA e o motivo de devolução.</li> </ul>
<b>Nota de crédito</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É o documento enviado pelo fornecedor aquando da receção da nota de devolução.</li> </ul>
<b>Inventário</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consiste na quantificação de todas as imobilizações físicas da farmácia. No final de cada ano civil procede-se informaticamente à listagem do inventário. Este discrimina todos os produtos existentes na farmácia, sendo depois remetido aos serviços de contabilidade.</li> </ul>
<b>Balanço</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Constitui um inventário valorizado de todos os bens (equipamentos, existências) e direitos (dívidas dos utentes, créditos do SNS e de subsistemas de saúde) da farmácia, assim como de todas as suas obrigações (dívidas da empresa a terceiros).</li> <li>- Através do balanço pode apurar-se a situação financeira da farmácia, servindo o mesmo de suporte documental ao património da empresa.</li> <li>- O balanço deve ser feito no final de cada ano civil.</li> </ul>
<b>Balancete</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É um complemento ao balanço realizado todos os meses pelo contabilista.</li> <li>- O balancete permite que o farmacêutico vá avaliando a situação económica da farmácia.</li> </ul>