



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Polimorfismos dos genes CYP19A1, GSTM1 e
GSTT1 na infertilidade feminina**
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Tiago Alexandre Martins Gonçalves

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

Orientador: Prof. Doutora Ana Cristina Monteiro Ramalhinho Tavares Patrício
Coorientador: Prof. Doutora Luiza Augusta Tereza Gil Breitenfeld Granadeiro

Covilhã, setembro de 2016

Agradecimentos

Os últimos cinco anos constituíram, para a minha pessoa, uma jornada da mais singular relevância, pautada por momentos ímpares que, por certo, caracterizarão a conduta pessoal e profissional que adotarei. Trata-se de uma etapa que recordarei com amiúde carinho e saudade, pelo que tomo a liberdade de traçar breves agradecimentos a alguns dos intervenientes que mais contribuíram para o sucesso da mesma.

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Cristina Ramalinho, por representar uma fonte de inspiração, incentivo e apoio inesgotáveis. Agradeço profundamente todo o auxílio, disponibilidade e orientação brilhantes, estando certo que a conduta demonstrada caracterizará a postura que adotarei ao longo do meu percurso.

À minha coorientadora, Professora Doutora Luiza Breitenfeld Granadeiro, por todos os conselhos e auxílio prestado e pela ministração ímpar de conhecimentos ao longo do meu percurso académico, os quais constituíram a pedra angular desta jornada formativa.

A uma das pessoas que mais amo e admiro, a minha mãe, pela presença e apoio incondicionais e por demonstrar uma compreensão e carinho por vezes menos merecidos. Devo, a este ser maravilhoso, a postura que pauta a minha vida e os valores humanitários que prezo e procuro fomentar na sociedade.

Ao meu querido irmão, por ter sempre uma forma inovadora para me descontraír e motivar e por representar uma inspiração conducente à construção de um mundo melhor.

À minha adorada colega e amiga, Isabel Teixeira, por representar um dos pilares ao longo do meu percurso académico e a quem devo muito do meu sucesso. Agradeço com um carinho ímpar todos os conselhos, momentos de cumplicidade, palavras de incentivo e apoio, desejando-lhe o maior sucesso ao longo da sua vida.

A um dos seres inigualáveis que me demonstrou que os irmãos não apresentam um laço forçosamente sanguíneo, sendo simplesmente indivíduos cujo grau de identidade é de tal forma amiúde que estão destinados a caminhar juntos. Agradeço sinceramente à minha querida Carina Bastos, por ser um porto seguro permanente e por tão bem me aconselhar ao longo desta jornada, tornando-a repleta de sorrisos.

A uma das fontes de inspiração que me permitiu crescer e contemplar o mundo de forma tão mais holística e singela. Apresento o meu mais profundo agradecimento ao meu adorado melhor amigo, cuja visão do mundo me fascina e completa.

Resumo

A presente dissertação encontra-se inserida na unidade curricular intitulada Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, no âmbito da qual realizei dois estágios referentes às componentes de farmácia hospitalar e comunitária, bem como um trabalho exploratório de investigação no campo da infertilidade feminina.

O primeiro capítulo deste documento, é alusivo à componente laboratorial, desenvolvida no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, sendo intitulado “Polimorfismos dos genes CYP19A1, GSTM1 e GSTT1 na infertilidade feminina”. A infertilidade assume-se como uma condição clínica de origem multifatorial, a qual deve ser interpretada como uma doença do casal e onde a componente genética assume um impacto amiúde. Deste modo, procurámos estudar a influência dos polimorfismos associados aos genes CYP19A1 (substituição de um triptofano por uma arginina no codão 39), GSTM1 (deleção) e GSTT1 (deleção) no desenvolvimento de infertilidade de etiologia feminina, bem como o impacto destes na resposta às técnicas de promoção da fertilidade caracteristicamente utilizadas. Delineámos ainda como objetivo do trabalho, estudar a associação entre os genótipos exibidos pelas mulheres e a causa de infertilidade potencialmente associada.

O segundo capítulo desta dissertação, assume-se como uma análise crítica referente ao estágio realizado em farmácia hospitalar, o qual decorreu na Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, tendo preferido um total de trezentas e vinte horas. Nesta secção, encontra-se uma exposição pormenorizada da natureza da atuação farmacêutica em contexto hospitalar, bem como os aspetos legais inerentes à mesma.

A última componente do relatório em epígrafe, aborda a componente de estágio em farmácia comunitária, a qual foi desenvolvida na farmácia Ferrer, em Castelo Branco, num total de quatrocentas e oitenta horas. Neste capítulo, figura uma apresentação holística da realidade farmacêutica no referido campo, bem como a atual conjuntura ética, legal e financeira inerente à mesma.

Palavras-chave

Infertilidade feminina, Polimorfismos, Causas de Infertilidade, Farmácia Hospitalar, Farmácia Comunitária

Abstract

This dissertation is part of a curricular unit named Internship of Integrated Master of Pharmaceutical Sciences, in which I performed two internships on hospital and community pharmacy. We can also find a research work referent to female infertility.

The first chapter of this document, named “Polymorphisms of CYP19A1, GSTM1 and GSTT1 genes on female infertility” refers to the laboratory component, held at the Health Sciences Investigation Center of University of Beira Interior. Infertility is a clinical condition with multifactorial origin, and it should be interpreted as a couple’s disease, where genetic factors have huge impact. This way, we studied the influence of polymorphisms of CYP19A1 (substitution of a tryptophan by and arginine on codon 39), GSTM1 (deletion) and GSTT1 (deletion) genes on the development of female infertility and its impact on the response of fertility treatments. We also studied the association between genotypes and the cause of infertility potentially involved.

The second chapter of this dissertation is a critical analysis of the internship held in hospital pharmacy. It took place on Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, in a total of three hundred and twenty hours. On this section, we may find in a detailed way, pharmaceutical operations on hospital pharmacy and all legal aspects related to it.

The last component of this report, refers to the internship on community pharmacy, which was held on Ferrer pharmacy, in Castelo Branco, in a total of four hundred and eighty hours. On this chapter, we may find an holistic presentation of pharmaceutical reality on this field, as well as all ethical, legal and financial matters related to it.

Keywords

Female Infertility, Polymorphisms, Causes of Infertility, Hospital Pharmacy, Community Pharmacy

Índice

Capítulo 1 - Polimorfismos dos genes CYP19A1, GSTM1 e GSTT1 na infertilidade

feminina

1.1 Introdução Teórica	1
1.1.1 Contextualização Genérica da Infertilidade	1
1.1.2 Causas de Infertilidade	1
1.1.3 Fatores de Risco para a Infertilidade	3
1.1.4 Tratamento da Infertilidade	3
1.1.5 Farmacogenética como Ferramenta de Prognóstico do Tratamento	5
1.1.6 Polimorfismos do gene CYP19A1	6
1.1.7 GSTs	8
1.1.7.1 Polimorfismos dos genes GSTM1 e GSTT1	9
1.2 Objetivos	11
1.3 Material e Métodos	11
1.3.1 População em Estudo e Recolha das Amostras de Sangue	11
1.3.2 Grupo de Controlo	12
1.3.3 Genotipagem	12
1.3.3.1 Extração de DNA genómico	12
1.3.3.2 Amplificação do Material Genético - Reação em Cadeia da Polimerase	12
1.3.3.2.1 Polimorfismo no codão 39 Trp/Arg (T/C) do gene CYP19A1	12
1.3.3.2.2 Polimorfismo de deleção dos genes GSTM1 e GSTT1	13
1.3.3.3 Eletroforese	15
1.3.3.4 Análise Estatística	16
1.4 Apresentação e Discussão Crítica de Resultados	16
1.4.1 Caracterização Demográfica do Grupo de Estudo	16
1.4.2 Caracterização Demográfica do Grupo de Controlo	17
1.4.3 Interpretação de Resultados	17
1.4.4 Discussão Crítica de Resultados	19
1.4.5 Associação entre os Polimorfismos Estudados e as Causas de Infertilidade Feminina	25
1.4.5.1 Fatores Ovulatórios	25
1.4.5.2 Síndrome do Ovário Poliquístico	26
1.4.5.3 Falência Ovárica Precoce	27
1.4.5.4 Endometriose	28
1.4.5.5 Aborto de Repetição	29

1.4.5.6 Esterilidade Sem Causa Aparente	29
1.4.5.7 Fatores Tubários	30
1.5 Conclusões	32
1.6 Perspetivas Futuras	33
1.7 Referências Bibliográficas	34
Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Hospitalar	
2.1 Introdução e Enquadramento Genérico	38
2.1.1 Constituição e Distribuição Geográfica da ULSCB	38
2.2 Serviços Farmacêuticos Hospitalares - Missão e Organização Física	39
2.3 Recursos Humanos	41
2.4 Comissões Técnicas da ULSCB	42
2.4.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica	42
2.4.2 Comissão da Qualidade	43
2.4.3 Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos	43
2.5 Processos de Aquisição	44
2.5.1 Abordagem Holística	44
2.5.2 Produtos Integrantes do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde	45
2.5.3 Produtos Não Integrantes do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde	46
2.5.4 Solicitação de Empréstimo a Organismos Públicos de Saúde	46
2.5.5 Aquisição junto das Farmácias Comunitárias	47
2.5.6 Cenários Especiais de Aquisição	47
2.5.6.1 Medicamentos que necessitam de Autorização de Utilização Excecional	47
2.5.6.2 Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos	48
2.6 Receção e Verificação dos Produtos Adquiridos	48
2.7 Armazenamento	49
2.8 Farmacotecnia	51
2.8.1 Manipulação Galénica Não Estéril	52
2.8.2 Manipulação Galénica Estéril	52
2.8.2.1 Nutrição Parentérica	53
2.8.2.2 Medicamentos Citotóxicos	53
2.9 Reembalamento	53
2.10 Ensaio Clínicos	54
2.11 Sistemas de Distribuição	56
2.11.1 Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	56
2.11.2 Distribuição Clássica ou Tradicional	57

2.11.3 Distribuição por <i>Pyxis</i>	57
2.11.4 Distribuição em Regime de Ambulatório	58
2.11.5 Circuitos Especiais de Distribuição	58
2.11.5.1 Distribuição de Medicamentos contendo Estupefacientes e Psicotrópicos	58
2.11.5.2 Distribuição de Medicamentos Hemoderivados	59
2.11.5.3 Distribuição de Medicamentos Citotóxicos	60
2.11.5.4 Distribuição de Medicamentos Utilizados em Ensaio Clínico	60
2.12 O Papel do Farmacêutico na Visita Médica	60
2.13 Participação Ativa e Intervenções na Comunidade	61
2.13.1 Unidade de Cuidados na Comunidade de Castelo Branco	61
2.13.2 Implementação de Armazéns Avançados no Centro de Saúde de São Miguel	61
2.13.3 Medicamentos de Alerta Máximo	62
2.13.4 Novos Medicamentos Utilizados em Regime de Ambulatório	62
2.14 Conclusões e Notas Finais	63
2.15 Referências Bibliográficas	64
Capítulo 3 - Estágio em Farmácia Comunitária	
3.1 Introdução, Localização e Contextualização Histórica	65
3.2 Recursos Humanos	65
3.3 Organização Física	67
3.3.1 Secção de Dermocosmética	68
3.3.2 Secção de Ortopedia, Geriatria e Lesões Desportivas	70
3.4 Visão Vanguardista e Dinâmica - Metodologia <i>Kaizen</i>	71
3.5 Ferramentas Informáticas e de Videovigilância	72
3.6 Fontes de Informação e Documentação Científica	72
3.7 Submissão e Receção de Encomendas	73
3.7.1 Gestão de Benzodiazepinas e Psicotrópicos	74
3.8 Aprovisionamento e Armazenamento	75
3.8.1 Contagem de Benzodiazepinas	75
3.8.2 Controlo de Temperatura e Humidade	76
3.9 Visão Integrada do Receituário	76
3.9.1 Planos de Participação	77
3.9.2 Conferência do Receituário Dispensado	78
3.10 Interação com a Indústria Farmacêutica	78
3.10.1 Formação Científica - PLURAL, Cooperativa Farmacêutica, Crl	78
3.10.2 Representantes/Delegados	79
3.11 Medicamentos de Uso Veterinário	79
3.12 Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	80

3.12.1 Revisão Teórica e Aconselhamento Farmacêutico - Apresentação	80
3.12.2 Atendimento ao Público	80
3.12.3 Particularidades Inerentes à Dispensa de Medicamentos Psicotrópicos	82
3.13 Casos Particulares de Preparação e Dispensa de Medicação	82
3.13.1 Agregados Populacionais - Monforte da Beira e Malpica do Tejo	82
3.13.2 Santa Casa da Misericórdia de Castelo Branco	83
3.13.3 Realização de Orçamentos e Dispensa de Medicação à Cáritas	83
3.13.4 Unidade Local de Saúde de Castelo Branco	84
3.14 Preparação de Medicamentos	85
3.14.1 Medicamentos Manipulados	85
3.14.2 Preparações Extemporâneas	86
3.15 Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia Ferrer	86
3.15.1 Testes Bioquímicos e Medição de Parâmetros Físicos	86
3.15.2 Serviços Disponibilizados	87
3.16 Ações de Cariz Comunitário	88
3.16.1 Dia Internacional Sem Tabaco	88
3.16.2 Terceira Caminhada Farmácia Ferrer	88
3.16.3 Segunda Ação de Beleza - SPA Caudalie	89
3.17 Programa VALORMED	89
3.18 Cartão de Pontos e Revista - Saúde	90
3.19 Procedimentos Administrativos de Gestão	91
3.19.1 Gestão de Devoluções	91
3.19.2 Gestão de Quebras	91
3.20 Contabilidade	92
3.21 Conclusões e Notas Finais	94
3.22 Referências Bibliográficas	95
Anexos	97

Lista de Figuras

Figura 1.1 - Géis de agarose a 2%, onde figuram os genótipos TC (à esquerda) e TT à direita, resultantes do polimorfismo associado ao codão 39 do gene CYP19A1.

Figura 1.2 - Gel de agarose a 2%, com a deleção do gene GSTM1 (à esquerda) e respetiva presença (à direita).

Figura 1.3 - Gel de agarose a 2%, com a deleção do gene GSTT1 (à esquerda) e respetiva presença (à direita).

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 - Preparação da mistura reacional para PCR do gene CYP19A1.

Tabela 1.2 - Fluxograma reacional conducente à amplificação do material genético, no âmbito dos polimorfismos associados ao gene CYP19A1.

Tabela 1.3 - Preparação da mistura reacional para PCR dos genes GSTM1 e GSTT1.

Tabela 1.4 - Fluxograma reacional conducente à amplificação do material genético, no âmbito dos polimorfismos associados aos genes GSTM1 e GSTT1.

Tabela 1.5 - Caracterização Demográfica do Grupo de Estudo.

Tabela 1.6 - Caracterização Demográfica do Grupo de Controlo.

Tabela 1.7 - Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis).

Tabela 1.8 - Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (não grávidas após PMA) e grupo de estudo (grávidas após PMA).

Tabela 1.9 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis).

Tabela 1.10 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (não grávidas após PMA) e grupo de estudo (grávidas após PMA).

Tabela 1.11 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis).

Tabela 1.12 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (não grávidas após PMA) e grupo de estudo (grávidas após PMA).

Tabela 1.13 - Associação entre as combinações de genótipos dos genes GSTM1 e CYP19A1 e a infertilidade feminina.

Tabela 1.14 - Associação entre as combinações de genótipos dos genes GSTM1 e CYP19A1 e a infertilidade feminina, sendo o grupo de controlo não grávidas após PMA e o grupo de estudo grávidas após PMA.

Tabela 1.15 - Associação entre as combinações de genótipos dos genes GSTT1 e CYP19A1 e a infertilidade feminina.

Tabela 1.16 - Associação entre as combinações de genótipos dos genes GSTT1 e CYP19A1 e a infertilidade feminina, sendo o grupo de controlo não grávidas após PMA e o grupo de estudo grávidas após PMA.

Tabela 1.17 - Associação entre as combinações de genótipos dos genes GSTM1 e GSTT1 e a infertilidade feminina.

Tabela 1.18 - Associação entre as combinações de genótipos dos genes GSTM1 e GSTT1 e a infertilidade feminina, sendo o grupo de controlo não grávidas após PMA e o grupo de estudo grávidas após PMA.

Tabela 1.19 - Associação entre as combinações de genótipos dos genes GSTM1, GSTT1 e CYP19A1 e a infertilidade feminina.

Tabela 1.20 - Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a fatores ovulatórios).

Tabela 1.21 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a fatores ovulatórios).

Tabela 1.22 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a fatores ovulatórios).

Tabela 1.23 - Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido ao SOP).

Tabela 1.24 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido ao SOP).

Tabela 1.25 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido ao SOP).

Tabela 1.26 - Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a FOP).

Tabela 1.27 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a FOP).

Tabela 1.28 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a FOP).

Tabela 1.29 - Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a endometriose).

Tabela 1.30 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a endometriose).

Tabela 1.31 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a endometriose).

Tabela 1.32 - Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a AR).

Tabela 1.33 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a AR).

Tabela 1.34 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a AR).

Tabela 1.35 - Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a ESCA).

Tabela 1.36 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a ESCA).

Tabela 1.37 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a ESCA).

Tabela 1.38 - Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a FT).

Tabela 1.39 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a FT).

Tabela 1.40 - Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a fator tubário).

Lista de Acrónimos

AA	Armazéns Avançados
ACSS	Administração Central dos Sistemas de Saúde
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AR	Aborto de Repetição
AUE	Autorização de Utilização Excecional
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CA	Conselho de Administração
CCF	Centro de Conferências da Faturação
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CQ	Comissão da Qualidade
CYP 450	Citocromo P450
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção-Geral da Saúde
DT	Diretor-Técnico
EPE	Entidade Pública Empresarial
ESCA	Esterilidade Sem Causa Aparente
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FOP	Falência Ovárica Prematura
FSH	Hormona Folículo-estimulante
FT	Fatores Tubários
GCL-PPCIRA	Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos
GSH	Grupo Glutaciona
GST	S-transferase da Glutaciona
GST- α	S-transferase da Glutaciona subclasse <i>Alfa</i>
GST- κ	S-transferase da Glutaciona subclasse <i>Kappa</i>
GST- μ	S-transferase da Glutaciona subclasse <i>Mu</i>
GST- ω	S-transferase da Glutaciona subclasse <i>Ómega</i>
GST- π	S-transferase da Glutaciona subclasse <i>Pi</i>
GST- σ	S-transferase da Glutaciona subclasse <i>Sigma</i>
GST- θ	S-transferase da Glutaciona subclasse <i>Teta</i>
GST- ζ	S-transferase da Glutaciona subclasse <i>Zeta</i>
hMG	Gonadotrofina Humana Menopáusica
ICSI	Injeção Intra-citoplasmática de Espermatozóides
IUI	Inseminação Intra-uterina
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
LH	Hormona Luteinizante
LHRH	Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PMA	Procriação Medicamente Assistida
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PVP	Preço de Venda ao Público
rFSH	Hormona Folículo-estimulante Recombinante
SA	Serviço de Aprovisionamento
SDIDDU	Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
SF	Serviços Farmacêuticos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SOP	Síndrome do Ovário Poliquístico
SPMPS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
UCCCB	Unidade de Cuidados na Comunidade de Castelo Branco
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
ULS	Unidade Local de Saúde
ULSCB	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

Capítulo 1 - Polimorfismos dos genes CYP19A1, GSTM1 e GSTT1 na infertilidade feminina

1.1 Introdução Teórica

1.1.1 Contextualização Genérica da Infertilidade

A infertilidade, condição clínica caracteristicamente experienciada por uma em cada oito mulheres e um em cada dez homens (1, 2), deve ser interpretada como uma doença do casal, dada a sua origem multifatorial e igualmente partilhada por ambos os indivíduos (3, 4). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a infertilidade assume-se como uma doença do sistema reprodutor, onde o casal é incapaz de estabelecer, por um período igual ou superior a 12 meses, uma gravidez clínica após relações sexuais desprotegidas regulares (5, 6).

Não obstante a informação acima apresentada, constata-se a existência de uma clara variedade de definições para a infertilidade, consoante estejamos a falar de uma aproximação clínica/epidemiológica ou demográfica. Para os demógrafos, entende-se por infertilidade, a ausência de nascimentos por parte de uma mulher sexualmente ativa que não utilize métodos de contraceção, sendo esta a definição que mais se aproxima do senso comum. Por seu turno, as definições clínicas assemelham-se com a apresentada pela OMS, podendo o período em questão ser, porém, prolongado até aos 24 meses. Tais variações em termos de definição, conduzem a diferenças díspares nos dados de prevalência da infertilidade a nível mundial (6).

1.1.2 Causas de Infertilidade

Como causas de infertilidade de etiologia masculina, podemos apontar a baixa mobilidade dos espermatozóides, a qual condiciona o seu trajeto e atingimento do óvulo, conduzindo assim ao insucesso da fecundação. A exposição ao cádmio e inseticidas organofosforados pode afetar negativamente a mobilidade espermática e a morfologia dos espermatozóides, fatores conducentes ao desenvolvimento de quadros de infertilidade (7).

A qualidade morfológica dos espermatozóides assume-se como um fator preponderante ao nível da infertilidade provocada por fatores masculinos. Note-se que uma concentração insuficiente de espermatozóides, ainda que morfológicamente saudáveis, traduz-se igualmente no desenvolvimento de infertilidade masculina. Neste âmbito, recorre-se frequentemente a uma suplementação com aminoácidos e antioxidantes, com o intuito de aumentar a qualidade do fluido seminal e dos espermatozóides e potenciar a fertilidade (8).

A fragmentação do DNA espermático pode ser apontada como uma causa relevante de infertilidade masculina (9). A origem desta condição pode residir em defeitos ao nível da condensação da cromatina durante a espermatogénese, exposição a espécies reativas de oxigénio durante os estadios imaturos dos espermatozoides ou um processo apoptótico durante a espermatogénese. Estes fatores podem condicionar o sucesso da fecundação do oócito, em situação de níveis elevados de fragmentação do DNA espermático, conduzindo a quadros clínicos de infertilidade (10).

A infertilidade masculina apresenta uma intervenção genética demarcada, a qual influencia em grande medida a espermatogénese, sendo que o advento da ciência tem permitido aumentar o número de testes genéticos passíveis de ser efetuados (11). Verifica-se, ainda, que a composição do fluido seminal, fator preponderante para o sucesso da nidação em virtude da supressão da inflamação que promove, a impotência e a azoospermia podem ser apontados como causas de infertilidade masculina (5, 12, 13). Note-se, ainda, que um estudo no âmbito de dois polimorfismos associados ao gene da redutase da metilenotetrahydrofolato (MTHFR), demonstrou que tais variações genéticas são responsáveis pelo aumento da infertilidade masculina em todas as populações analisadas, o que corrobora a amplitude de contribuição da componente genética no campo da infertilidade (14).

Em relação a causas de infertilidade de etiologia feminina, a existência de defeitos tubários, fatores cervicais, uterinos e problemas ovulatórios podem ser apontados como as principais causas (5). Uma das condições mais relevantes, de origem claramente genética, é o síndrome do ovário poliquístico (SOP), o qual se manifesta através de ciclos oligo/anovulatórios, acompanhados de hirsutismo e um aumento da prevalência de resistência à insulina (15).

A fertilidade feminina pode ser igualmente condicionada por falência ovárica prematura (FOP), a qual se caracteriza por uma cessação precoce da atividade dos ovários ou da ocorrência de menstruação, num período anterior ao expectável para a ocorrência da menopausa (16). A FOP pode apresentar uma origem autoimune, iatrogénica ou genética, sendo a heterogenicidade uma das suas principais características. No que diz respeito à componente genética, foram já identificadas diversas anormalidades cromossómicas conducentes ao desenvolvimento da condição, nomeadamente as referentes a genes codificadores de fatores de crescimento e recetores nucleares (17).

O aborto de repetição (AR) pode ser igualmente apontado como uma importante causa de infertilidade de etiologia feminina, o qual condiciona o desenvolvimento e permanência do feto no ambiente materno, afetando a angiogénese e, por consequência, o sucesso da gestação (18, 19). O envolvimento genético a este nível encontra-se já documentado, tendo sido encontrada uma relação clara entre um polimorfismo associado ao gene codificador de linfócitos do tipo T citotóxicos associados a antígenos e a diminuição do risco de AR (18).

A endometriose assume-se como outra importante causa de infertilidade feminina (20), sendo caracterizada pelo desenvolvimento de uma resposta inflamatória na cavidade peritoneal provocada pela presença abundante de espécies reativas de oxigénio (21). Esta condição ginecológica, altamente dependente da intervenção estrogénica, para além de condicionar a infertilidade feminina, traduz-se em importantes implicações no equilíbrio somático geral e na qualidade de vida da mulher (20). Note-se que foram já identificados diversos polimorfismos associados a diferentes genes, designadamente aos genes de mucina (MUC2 e MUC4) e ao gene CYP19A1, os quais se assumem como potenciadores determinantes no que ao desenvolvimento de quadros clínicos de infertilidade provocados por endometriose diz respeito (22-24). Deste modo, podemos considerar a componente genética como um fator preponderante para o desenvolvimento de infertilidade em mulheres.

1.1.3 Fatores de Risco para a Infertilidade

Tal como referido anteriormente, a infertilidade apresenta-se como uma condição clínica de natureza heterogénea, sendo diversos os fatores que constituem um risco acrescido para o desenvolvimento da mesma, entre os quais:

- ✓ Idade avançada do casal (1, 25);
- ✓ Aumento da idade da mulher (26);
- ✓ Baixo grau de conhecimento acerca da doença (27);
- ✓ Tabagismo (28);
- ✓ Consumo de álcool (28);
- ✓ Interrupção prematura do tratamento de fertilidade (29);
- ✓ Recurso a esquemas terapêuticos com agentes de alquilação (ex. clorambucilo) (3);
- ✓ Exposição ambiental ao arsénio (infertilidade masculina) (30);
- ✓ Elevados níveis sanguíneos de chumbo e/ou arsénio (infertilidade feminina) (31);
- ✓ Baixa atividade física (infertilidade feminina) (31);
- ✓ Utilização de carvão como combustível em práticas culinárias, sobretudo em casais jovens (5);
- ✓ Elevado Índice de Massa Corporal (IMC) feminino (5);
- ✓ Mulheres com epilepsia, diabetes ou infetadas pelo vírus da hepatite B (5);
- ✓ Entre outros.

1.1.4 Tratamento da Infertilidade

No campo da infertilidade masculina, podem ser selecionadas diversas abordagens cirúrgicas como forma de tratamento, destacando-se a recanalização da via seminal, escleroterapia e capacitação de espermatozóides (13, 32). Verifica-se, ainda, que o recurso à hormona folículo-estimulante (FSH) demonstrou eficácia terapêutica, traduzida num aumento da taxa de gravidezes decorrentes de fertilização *in vitro* (FIV) (33).

Os tratamentos utilizados como forma de promoção da fertilidade feminina contemplam, caracteristicamente, o recurso a FSH recombinante (rFSH), FSH altamente purificada, gonadotrofina humana menopáusicas (hMG) e análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas (34-36). A hMG assume-se como uma combinação de FSH, hormona luteinizante (LH) e diversas proteínas urinárias, sendo obtida a partir da urina de mulheres em período pós-menopáusicas (36, 37). As abordagens em questão são comumente utilizadas em técnicas de FIV e injeção intra-citoplasmática de espermatozoides (ICSI), devendo a sua administração, por via injetável, assumir um caráter diário, em virtude do baixo tempo de semi-vida das moléculas e elevada *clearance* metabólica (35). De notar ainda que um estudo comparativo entre a utilização de rFSH e FSH altamente purificada, demonstrou que as taxas de nascimento decorrentes da sua utilização são muito semelhantes, sendo os custos associados à segunda inferiores (38).

Quanto à utilização de FSH como tratamento para a infertilidade, existem duas formas para a obtenção da hormona: por recombinação ou por extração urinária (abordagem cada vez menos frequente). Constata-se, porém, que as taxas de gravidez são mais elevadas quando se recorre à primeira (FSH recombinante), o que sustenta a sua utilização (37).

A utilização das moléculas supra mencionadas, tem como intuito primordial promover uma estimulação folicular conducente à maturação dos oócitos, ovulação, atingimento de uma fase lútea fisiologicamente característica e, em última instância, a gravidez (39, 40).

Mais recentemente, tem-se recorrido à utilização de rFSH de longa duração de ação - corifolitrofina alfa - uma molécula híbrida capaz de estimular a atividade folicular. A molécula em causa, constituída por duas subunidades - α e β - exibe um tempo de semi-vida bastante satisfatório (aproximadamente 65 horas), sendo que interage unicamente com os recetores da FSH, não possuindo qualquer atividade sobre os recetores LH. Uma única injeção inicial tem a capacidade de substituir sete injeções clássicas, motivo pelo qual esta pode ser uma abordagem terapêutica posologicamente mais confortável para as doentes (35).

Um novo esquema terapêutico consiste ainda na supressão inicial das gonadotrofinas endógenas, com recurso a um agonista análogo da hormona libertadora de gonadotrofinas (LHRH) - busserelina, seguida da administração de hMG. O estudo em questão, sugere que o desenvolvimento dos oócitos poderá não depender da estimulação promovida pela LH sendo, contudo, necessários mais estudos (41). O trabalho desenvolvido por Braendle et. al., aponta conclusões em tudo muito semelhantes, uma vez que foi possível o desenvolvimento de gravidezes com recurso à estimulação por FSH, mesmo em situações de uma relação FSH/LH baixa, o que pode apontar para uma possível independência da segunda hormona na promoção da gravidez (40).

1.1.5 Farmacogenética como Ferramenta de Prognóstico do Tratamento

A administração da mesma dose de um fármaco a indivíduos distintos traduz-se, em muitos casos, em níveis plasmáticos, padrões metabólicos e efeitos terapêuticos diferentes. Estas variações inter-individuais devem-se, em grande parte, a fatores genéticos que conduzem a expressões díspares de um mesmo gene - polimorfismos (42-44).

O primeiro relato do impacto das variações genéticas nos padrões metabólicos dos indivíduos data de 1954, onde se constatou a existência de metabolizadores rápidos e lentos em reações de N-acetilação. Mais tarde, em 1975, foi relatada a existência de diferenças ao nível dos padrões de oxidação e hidroxilação, provocadas por duas expressões diferentes do mesmo gene, o que permitiu colocar a hipótese de os padrões genéticos serem responsáveis por diferenças ao nível das respostas terapêuticas apresentadas pelos indivíduos - farmacogenética (45).

As mutações genéticas determinam polimorfismos que levam ao surgimento de subpopulações que metabolizam os fármacos de forma distinta, o que conduz a respostas farmacológicas também elas diferentes (45).

Os fármacos são metabolizados, *in vivo*, por enzimas, muitas das quais pertencentes à superfamília do citocromo P450 (CYP 450). Os polimorfismos nos genes responsáveis pela codificação destas proteínas, têm sido alvo de diversos estudos, em virtude de poderem constituir uma importante ferramenta no campo da prescrição personalizada de abordagens terapêuticas (46).

O aspeto mais importante, decorrente das variações genéticas em questão, prende-se com a capacidade diferencial de metabolizar os fármacos administrados, em virtude de serem codificadas enzimas diferentes (isoenzimas) e, por isso, com respostas distintas. Deste modo, podem ser constituídos, pelo menos, dois grupos de indivíduos: metabolizadores lentos e metabolizadores rápidos (44).

Assim sendo, a farmacogenética pode ser utilizada como ferramenta conducente à otimização da eficácia terapêutica, *design* racional de novas moléculas e prevenção da toxicidade provocada pela metabolização de fármacos caracteristicamente metabolizados por isoenzimas polimórficas (44).

A bibliografia reflete, indubitavelmente, estudos alargados no âmbito dos polimorfismos de dois genes pertencentes ao CYP 450 - CYP2D6 e CYP2C19 - em virtude de as isoenzimas por eles codificadas, as quais são responsáveis por inúmeras reações de hidroxilação polimórficas, estarem envolvidas na metabolização de fármacos antiarrítmicos, neuroléticos e antidepressivos (47).

Deste modo, é possível constatar que os polimorfismos exercem um impacto tremendo na resposta terapêutica, sendo altamente provável que muitos outros possam condicionar a metabolização dos diferentes grupos de fármacos, nomeadamente os que são utilizados para o tratamento da infertilidade feminina, pelo que a sua identificação poderia ser utilizada, entre outros âmbitos, para a predição do sucesso do tratamento, consoante o padrão genético de cada indivíduo.

1.1.6 Polimorfismos do gene CYP19A1

O gene CYP19A1, o qual pertence à superfamília CYP 450, localiza-se no cromossoma 15, sendo responsável pela biossíntese de uma enzima denominada aromatase. Esta designação prende-se com o facto de esta ser responsável pela aromatização de androgénios a estrogénios (48). A nomenclatura CYP19A1 justifica-se pela inclusão do gene na família 19, subfamília A e péptido 1 do terceiro intrão do CYP 450 (49).

O papel da enzima em questão, cuja localização a nível celular aponta para o retículo endoplasmático, é de singular importância, sobretudo nas espécies vertebradas, dada a sua intervenção demarcada ao nível de síntese de estrogénios a partir de androgénios. O seu papel, a este nível, consiste num conjunto de três hidroxilações sucessivas do grupo 19-metilo dos androgénios e simultânea eliminação do grupo metilo e aromatização do anel A destes, convertendo-os em estrogénios, o que se traduz numa vasta atuação em inúmeros sistemas fisiológicos. A expressão humana da aromatase, encontra-se dependente da atuação de diversos promotores, específicos de cada tecido, designadamente placenta, cérebro, ossos, tecido adiposo, endotélio vascular e mama, em resultado dos quais se verifica a produção sistémica (ovárica) e local de estrogénios (50).

A intervenção do produto resultante da expressão do gene CYP19A1, assume diferentes papéis ao longo da vida humana, sendo que, durante a gravidez, protege a mulher de potenciais efeitos androgenizantes, na puberdade promove o desenvolvimento mamário, maturação e crescimento ósseo e ao longo da vida adulta é responsável pelo metabolismo lipídico e mediação do risco cardiovascular (50).

Foram já identificados diversos polimorfismos do gene CYP19A1, os quais se podem traduzir numa atividade aumentada ou diminuída da aromatase, o que irá afetar os níveis de estrogénio endógeno (50). Uma dessas alterações, localizada no codão 39 do gene, consiste na substituição de um triptofano por uma arginina, o que pode conduzir à expressão de 3 genótipos diferentes (48, 51). A referida mutação parece estar associada a um risco aumentado de desenvolvimento de cancro da mama, decorrente da atividade aumentada da aromatase (50).

Outro estudo, comprovou que a enzima exibe uma atividade importante no tecido maligno dos melanomas, tendo sido estudada uma mutação no intrão 4 do gene correspondente, a

qual conduziu a um risco aumentado para o desenvolvimento da referida condição e à possibilidade de o genótipo em causa ser utilizado como marcador genético para a suscetibilidade ao desenvolvimento de melanoma (52).

Tal como referido anteriormente, a enzima codificada pelo gene CYP19A1 desempenha um papel importante no que diz respeito ao risco cardiovascular (50), tendo sido estudadas três mutações distintas, cada uma delas provocada pela alteração de um único nucleótido, e respetivo envolvimento na hipertensão essencial. Verificou-se que, numa delas (rs2289105), a presença do alelo T pode exercer um efeito protetor sobre as mulheres, reduzindo a probabilidade de desenvolvimento da doença (53). Outro estudo, desenvolvido no âmbito da doença coronária, estudou a influência de uma mutação envolvendo apenas um nucleótido (rs2289105), tendo-se concluído que o polimorfismo em questão se encontra associado a um risco de desenvolvimento de doença coronária *minor*, havendo a possibilidade deste ser utilizado como potencial marcador genético de proteção para a doença (54).

A intervenção da aromatase no campo da fertilidade encontra-se já igualmente documentada, sobretudo no que concerne à componente masculina. No homem, uma das hormonas responsáveis pelo controlo da espermatogénese, promovendo-a, é a FSH, a qual atua ao nível dos tubos seminíferos. Constatou-se que uma mutação em apenas um nucleótido do gene CYP19A1 (rs2414095), afeta os níveis de FSH, a produção e concentração do esperma, bem como o número total de espermatozóides (49).

Uma das causas de infertilidade feminina é a endometriose, condição de natureza inflamatória e altamente dependente da intervenção estrogénica. Sendo a aromatase responsável pela produção de estrogénios a partir de androgénios, colocou-se a hipótese de uma mutação no gene CYP19A1 (rs10046) poder estar relacionada com um risco acrescido de desenvolvimento de endometriose comprometendo, assim, a fertilidade. Concluiu-se, no entanto, não existir relação aparente entre a mutação estudada e a condição acima mencionada (55).

Também o SOP pode ser apontado como uma importante causa de infertilidade feminina, sendo esta condição de origem endócrina caracterizada, entre outros aspetos, pela presença de hiperandrogenismo (56). O produto de expressão do gene CYP19A1 é responsável pela conversão de androgénios (esteroides C19) em estrogénios (esteroides C18), pelo que uma atividade reduzida da aromatase poder-se-ia traduzir na referida condição (56), hipótese apoiada pelo facto de se ter constatado o desenvolvimento de hiperandrogenismo em indivíduos com deficiências nesta enzima (57). Deste modo, estudou-se a influência de uma mutação em apenas um nucleótido do gene CYP19A1 (rs2470152), tendo-se concluído que não obstante esta não ser a principal causa para o desenvolvimento do síndrome, os indivíduos com o genótipo mutado pareciam ter uma atividade enzimática diminuída, o que provocava hiperandrogenismo, sobretudo nos casos já diagnosticados com o síndrome supra mencionado (56).

A singular importância da aromatase nos diferentes estádios do desenvolvimento feminino comprovou-se, uma vez mais, através da realização de um estudo que concluiu que mulheres com uma deficiência ao nível desta enzima, a qual se traduz numa atividade reduzida da mesma, têm tendência à virilização, não só pessoal como também dos fetos. Esta alteração é ainda responsável por uma puberdade tardia (58).

A intervenção da aromatase na produção estrogénica do ovário, faz do gene CYP19A1 um alvo interessante para estudos genéticos capazes de prever a eficácia da estimulação ovárica na FIV. Deste modo, foi realizado um estudo onde se analisou o impacto de duas mutações no referido gene (inserção/deleção de 3 nucleótidos - TCT - e um polimorfismo intrónico), tendo-se constatado que a deleção estava associada a uma suscetibilidade genética aumentada para o desenvolvimento de infertilidade feminina idiopática e endometriose, o que corrobora, uma vez mais, a importância dos polimorfismos associados ao gene CYP19A1 no campo da infertilidade feminina (59).

1.1.7 GSTs

As S-transferases da glutationa (GSTs), constituem uma família de enzimas responsável pela destoxificação do organismo, sobretudo de compostos carcinogénicos e fármacos, através da transferência do grupo glutationa (GSH) para as moléculas em causa, tornando-as mais hidrofílicas, o que facilita a sua eliminação por excreção renal (60, 61). A codificação das GSTs envolve uma superfamília de genes, localizada em pelo menos 7 cromossomas, tendo sido já identificados diversos polimorfismos associados aos mesmos (62).

Estas enzimas, com uma expressão ubiqüitária nas células (63) e responsáveis pela conjugação de substratos eletrofílicos com a GSH, participam em inúmeros processos fisiológicos, designadamente apoptose celular, catabolismo da tirosina, proteção contra o *stress* oxidativo e biosíntese de prostaglandinas, leucotrienos e esteróides (64, 65).

Podem ser identificadas, de acordo com a sua localização celular, três classes de GSTs: citosólicas, mitocondriais e proteínas de membrana envolvidas no metabolismo da glutationa e eicosanóides (família MAPEG) (66). Dentro da classe citosólica, podemos distinguir a existência, nos mamíferos, de 7 subclasses diferentes: *alfa* (GST- α), *mu* (GST- μ), *pi* (GST- π), *sigma* (GST- σ), *omega* (GST- ω), *teta* (GST- θ) e *zeta* (GST- ζ). Esta classificação, tem por base a especificidade que exibem perante os diferentes substratos, a resposta imune que despoletam e as semelhanças em termos da sequência nucleotídica que as codifica (67). Segundo Pemble et. al., verifica-se a existência de uma oitava subclasse, a *kappa* (GST- κ), de natureza mitocondrial (68).

De entre as classes acima mencionadas, a *pi*, *alfa*, *mu* e *teta* são as mais abundantes e onde se verifica o maior número de polimorfismos, os quais são responsáveis por uma demarcada variabilidade inter-individual no metabolismo de xenobióticos, na resposta/resistência aos

fármacos e no desenvolvimento de diversas patologias, designadamente algumas formas de cancro (67).

Esta superfamília de enzimas multifuncionais, fulcral à fase II do metabolismo, é codificada por um elevado número de genes, o que permite a síntese de diferentes enzimas, consoante o gene implicado, designadamente a GSTM1, GSTT1 e GSTP1 (61), codificadas por genes diferentes e cujos polimorfismos e impacto fisiológico se encontram já documentados (69). A enzima GSTM1, tal como a GSTM2, GSTM3, GSTM4 e GSTM5, pertence à subclasse *mu*, cujo gene se localiza no cromossoma 1 (70). Por seu turno, a enzima GSTT1, bem como a GSTT2, pertence à subfamília *teta*, e os genes que as codificam localizam-se no cromossoma 22 (71-73).

A variabilidade genética dos genes GST, encontra-se associada ao desenvolvimento de diversas condições patológicas, designadamente cancro da bexiga, próstata, mama, asma, carcinoma cutâneo, entre outras (60, 61, 69, 74) podendo ainda ser utilizada para o desenvolvimento de fármacos, dada a sua intervenção numa vasta gama de processos biológicos (64).

1.1.7.1 Polimorfismos dos genes GSTM1 e GSTT1

Tal como referido anteriormente, as subclasses *mu* (à qual pertence o gene GSTM1) e *teta* (onde se insere o gene GSTT1) apresentam diversos polimorfismos, os quais se podem traduzir na promoção do desenvolvimento de diversas patologias. Os polimorfismos mais estudados nestas classes, são os polimorfismos de deleção total dos genes GSTM1 e GSTT1, que conduzem à ausência absoluta das respetivas proteínas (67).

O aparecimento de cancro do pulmão tem vindo a aumentar nos últimos anos, tendo sido colocada a hipótese de o mesmo também poder estar associado a potenciais fatores genéticos. Deste modo, estudou-se a influência da deleção de ambos os genes, GSTM1 e GSTT1, no desenvolvimento da referida patologia, tendo-se concluído que tais polimorfismos não apresentavam qualquer relação com a mesma (75).

A leucemia mieloide crónica (LMC), cujo tratamento preconiza a utilização de inibidores da cinase da tirosina, encontra-se intimamente associada à expressão de um oncogene - BCR-ABL1 - tendo sido colocada a hipótese de os polimorfismos associados às GSTs poderem estar implicados, não apenas no desenvolvimento da doença, mas também na resposta ao tratamento. Deste modo, estudou-se uma vez mais o polimorfismo de deleção dos genes GSTM1 e GSTT1 e o de substituição de uma isoleucina por uma valina na posição 105 (Ile105Val) da proteína codificada pelo gene GSTP1. Concluiu-se que estes polimorfismos, isolados, não se traduzem num risco acrescido de desenvolvimento da doença. Porém, a presença do gene GSTM1 traduziu-se numa resposta às abordagens terapêuticas claramente inferior (76).

Seguindo a linha de raciocínio apresentada no parágrafo anterior, outro trabalho de investigação estudou precisamente os mesmos polimorfismos associados aos genes GSTM1, GSTT1 e GSTP1 no que concerne a um potencial envolvimento no desenvolvimento de diabetes gestacional. Os resultados obtidos na população chinesa em estudo, permitiram inferir que a deleção do gene GSTM1 parece aumentar a suscetibilidade à doença, não se constatando a intervenção dos restantes a este nível (77).

No âmbito das neoplasias masculinas, procurou-se perceber a influência da deleção dos genes GSTM1 e GSTT1 no desenvolvimento de cancro da próstata, dada a potencial influência genética na doença. Concluiu-se que a referida mutação dos dois genes pode estar implicada no desenvolvimento deste tipo de cancro, sendo que a deleção do GSTM1 parece constituir um importante fator de risco (78).

Em virtude de a doença aterosclerótica coronária ser um processo multifatorial, influenciado por inúmeros fatores de risco ambientais e potencialmente promovida por diversos genes, estudou-se o impacto dos polimorfismos de deleção dos genes GSTM1 e GSTT1 a este nível. Não obstante o facto de ter sido provado o impacto do dano ao nível do DNA na doença, os polimorfismos estudados parecem não ter influência na progressão da mesma (79).

Os polimorfismos associados às GSTs, particularmente as deleções dos genes GSTM1 e GSTT1, foram também estudados no âmbito das doenças da visão, designadamente na possibilidade de promoção de desenvolvimento de glaucoma de ângulo aberto. O estudo em questão, levado a cabo no segmento este da Ásia, concluiu que a deleção do gene GSTM1 pode constituir um importante fator de risco para o estabelecimento da doença (80).

A influência dos polimorfismos associados aos genes GSTM1, GSTT1 e GSTP1 no desenvolvimento de cancro da mama encontra-se já igualmente documentada, tendo sido estudado o impacto isolado e combinado da deleção dos dois primeiros genes e, uma vez mais, da substituição de uma adenina por uma guanina (A/G) no codão 105 do último. Verificou-se que a deleção dos genes GSTM1 e GSTT1 isolada, combinada entre si ou com a presença de alelos mutados do gene GSTP1, se encontra intimamente associada a uma suscetibilidade aumentada para o desenvolvimento de cancro da mama (61).

No âmbito da gravidez, um estudo levado a cabo numa população indiana procurou clarificar o impacto dos polimorfismos de deleção associados aos genes GSTM1 e GSTT1 na perda precoce de gravidez (aborto). Constatou-se que estas alterações genéticas constituem importantes fatores de risco para a referida ocorrência (81).

No campo da fertilidade, foram também já desenvolvidos diversos estudos direcionados para a componente masculina. Um deles, procurou estudar a influência da deleção dos genes GSTM1 e GSTT1 no desenvolvimento de infertilidade idiopática, tendo-se concluído que tais modificações genéticas demonstram uma clara associação com a referida condição (82). Outro estudo, procurava estabelecer uma relação entre a oligoastenoteratozoospermia

idiopática e os polimorfismos de deleção associados aos genes acima indicados, tendo-se traçado as mesmas conclusões, com o dado adicional de que a presença dos genes GSTM1 e GSTT1 constitui um fator protetor contra a infertilidade masculina (83).

Uma das causas de infertilidade feminina é, tal como referido, a endometriose, condição provocada, em simultâneo, por fatores genéticos e ambientais, motivo pelo qual se estudou a influência dos polimorfismos das GSTs a este nível. Selecionou-se a deleção dos genes GSTM1 e GSTT1 e a substituição de uma arginina por uma guanina (A/G) no codão 313 do gene GSTP1. A investigação em questão, permitiu concluir que tanto a deleção do primeiro como o polimorfismo associado ao último, parecem constituir um risco acrescido de desenvolvimento de endometriose na população em estudo (84).

1.2 Objetivos

O presente trabalho de investigação, teve como principais objetivos, avaliar a influência de polimorfismos nos genes CYP19A1, GSTM1 e GSTT1 na infertilidade feminina.

Especificamente, pretendeu-se:

- ✓ Elaborar uma revisão bibliográfica alicerçada em fontes de informação robustas, no que concerne às funções fisiológicas desempenhadas pelos genes CYP19A1, GSTM1 e GSTT1, e respetivo envolvimento na infertilidade feminina;
- ✓ Identificar uma potencial relação entre os polimorfismos dos genes CYP19A1 (Trp39Arg), GSTM1 (deleção) e GSTT1 (deleção) e quadros clínicos de infertilidade feminina;
- ✓ Estabelecer uma possível relação entre os polimorfismos Trp39Arg no gene CYP19A1, a deleção do gene GSTM1 e a deleção do gene GSTT1 e as causas de infertilidade feminina;
- ✓ Avaliar o impacto dos polimorfismos em estudo na resposta aos tratamentos destinados à procriação medicamente assistida (PMA), em mulheres inférteis.

1.3 Material e Métodos

1.3.1 População em Estudo e Recolha das Amostras de Sangue

O grupo de estudo mostra-se constituído por 29 mulheres com diagnóstico de infertilidade de etiologia feminina, com idades compreendidas entre 18 e 40 anos, periodicamente acompanhadas na Unidade de Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE (CHCB). A população em questão é constituída por indivíduos submetidos a tratamentos de PMA (inseminação intra-uterina - IUI; fertilização *in vitro* - FIV; injeção intra-

citoplasmática de espermatozóides - ICSI) e cujos cônjuges não apresentam causas de infertilidade masculina associadas.

Todas as mulheres incluídas neste grupo foram detalhadamente informadas do projeto, tendo cada uma delas assinado um consentimento informado, em momento posterior à aprovação deste trabalho pela Comissão de Ética do CHCB.

As amostras de sangue total utilizadas para a extração de DNA genômico, foram recolhidas no âmbito de análises de rotina solicitadas pela Consulta de Apoio à Fertilidade do CHCB.

1.3.2 Grupo de Controlo

Como grupo de controlo, foram incluídas 50 mulheres férteis, isto é, cuja primeira gravidez de termo tenha ocorrido até aos 35 anos, inclusive, sem recurso a técnicas de PMA. O grupo em causa foi selecionado a partir de um banco de dados já previamente recolhidos no âmbito do trabalho de investigação de um dos membros do grupo de trabalho, também submetido a aprovação pela Comissão de Ética do CHCB. Todos os indivíduos incluídos no grupo tinham assinado um consentimento informado para a recolha de DNA a partir de sangue total e subsequente análise dos polimorfismos em estudo.

1.3.3 Genotipagem

1.3.3.1 Extração de DNA genômico

A extração de DNA genômico a partir das amostras de sangue total obtidas, foi realizada por um dos elementos pertencente à equipa de investigação, tendo sido utilizado, para o efeito, o *kit ReliaPrep Blood gDNA Miniprep System* (Promega). Após isolamento do material genético, todas as amostras foram armazenadas em local apropriado, num intervalo de temperatura compreendido entre 4 e 8 graus Celsius.

1.3.3.2 Amplificação do Material Genético - Reação em Cadeia da Polimerase

1.3.3.2.1 Polimorfismo no codão 39 Trp/Arg (T/C) do gene CYP19A1

O polimorfismo já identificado no codão 39, originado pela substituição de um triptofano por uma arginina (T/C) no gene CYP19A1 (51), traduz-se na existência de três genótipos distintos. Com o intuito de identificar o genótipo de cada um dos indivíduos analisados, utilizou-se a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), a qual permite amplificar, num intervalo de tempo consideravelmente diminuto, o material genético de interesse, presente em cada amostra. O subtipo de técnica utilizada intitula-se duplo par de *primers* confrontante, o qual permite a amplificação de uma sequência mutada, sem necessitar da utilização de uma enzima de restrição, apresentando ainda a vantagem de reduzir custos e o tempo despendido na análise (85). Esta técnica de PCR é utilizada para a deteção de mutações que envolvam

polimorfismos associados a um único nucleótido, permitindo a genotipagem célere de centenas de amostras, característica altamente benéfica em estudos epidemiológicos. Verifica-se a utilização de quatro *primers*, sendo dois (*Forward*₁ e *Reverse*₁) utilizados para a amplificação do alelo X e os outros dois (*Forward*₂ e *Reverse*₂) para a amplificação do alelo Y, dada a sua especificidade para cada um deles (86).

Os *primers* utilizados para o estudo deste polimorfismo foram:

- ✓ CYP19A1 *Forward*₁ (F₁): 5'-ATCTGTACTGTACAGCACC-3'
- ✓ CYP19A1 *Reverse*₁ (R₁): 5'-ATGTGCCCTCATAATTCCG-3'
- ✓ CYP19A1 *Forward*₂ (F₂): 5'-GGCCTTTTTCTCTTGGTGT-3'
- ✓ CYP19A1 *Reverse*₂ (R₂): 5'-CTCCAAGTCCTCATTTGCT-3'

A seguinte tabela resume, traduz a preparação da mistura reacional, posteriormente submetida ao processo de amplificação:

Tabela 1.1 Preparação da mistura reacional para PCR do gene CYP19A1.

<i>Reagente</i>	<i>Volume (μL)</i>
Água destilada	15.8
<i>Primer</i> CYP19A1 F ₁	0.5
<i>Primer</i> CYP19A1 R ₁	0.5
<i>Primer</i> CYP19A1 F ₂	0.5
<i>Primer</i> CYP19A1 R ₂	0.5
Desoxirribonucleotídeos fosfatados (dNTPs)	0.5
<i>Buffer</i> (Taq Polimerase)	2.5
MgCl ₂	1.5
DNA	2.0
Taq Polimerase	0.2

A reação de PCR decorreu num termociclador BIO-RAD T100™, segundo o seguinte fluxograma:

Tabela 1.2 Fluxograma reacional conducente à amplificação do material genético, no âmbito dos polimorfismos associados ao gene CYP19A1.

<i>Passo Reacional</i>	<i>Temperatura (°C)</i>	<i>Duração (min)</i>
Desnaturação inicial	95	5
Desnaturação	95	1
Hibridação dos <i>primers</i>	54	1
Elongação	72	1
Elongação final	72	5
Armazenamento	4	∞

} 30 repetições

1.3.3.2.2 Polimorfismo de deleção dos genes GSTM1 e GSTT1

No âmbito do polimorfismo de deleção dos genes GSTM1 e GSTT1, tanto a preparação da mistura reacional como o fluxograma de amplificação, são precisamente os mesmos, pelo que considerámos pertinente agrupar a sua apresentação. A técnica utilizada nesta secção - PCR *multiplex* - distingue-se pela capacidade de amplificação simultânea, no mesmo tubo, de

diferentes sequências de DNA de interesse. Neste trabalho, pretendemos amplificar os genes GSTM1 ou GSTT1 e o gene β -globina, cujos *primers* utilizados apresentamos:

- ✓ GSTM1 *Forward* (F): 5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAG-3'
- ✓ GSTM1 *Reverse* (R): 5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3'
- ✓ GSTT1 *Forward* (F): 5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3'
- ✓ GSTT1 *Reverse* (R): 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3'
- ✓ β -globina *Forward* (F): 5'-CAACTTCATCCACGTTCCACC-3'
- ✓ β -globina *Reverse* (R): 5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3'

A seguinte tabela resume traduz, uma vez mais, a preparação das reações em questão. Utilizou-se, tal como referido, o gene da β -globina, como marcador do sucesso do PCR, uma vez que se trata de um gene *housekeeping*, e independentemente do genótipo do GSTM1 e GSTT1, que se for correspondente à deleção não aparecem amplificados no PCR, a banda referente à amplificação da β -globina deve surgir indubitavelmente, para garantir que houve de facto amplificação do DNA.

Tabela 1.3 Preparação da mistura reacional para PCR dos genes GSTM1 e GSTT1.

<i>Reagente</i>	<i>Volume (μL)</i>
Água destilada	15.8
<i>Primer</i> GSTM1 ou GSTT1 F	0.5
<i>Primer</i> GSTM1 ou GSTT1 R	0.5
<i>Primer</i> β -globina F	0.5
<i>Primer</i> β -globina R	0.5
Desoxirribonucleotídeos fosfatados (dNTPs)	0.5
<i>Buffer</i> (Taq Polimerase)	2.5
MgCl ₂	1.5
DNA	2.0
Taq Polimerase	0.2

O processo de amplificação teve novamente lugar num termociclador BIO-RAD T100™, segundo o seguinte fluxograma:

Tabela 1.4 Fluxograma reacional conducente à amplificação do material genético, no âmbito dos polimorfismos associados aos genes GSTM1 e GSTT1.

<i>Passo Reacional</i>	<i>Temperatura (°C)</i>	<i>Duração (min)</i>
Desnaturação inicial	95	5
Desnaturação	95	1
Hibridação dos <i>primers</i>	57	1
Elongação	72	1
Elongação final	72	5
Armazenamento	4	∞

30 repetições

1.3.3.3 Eletroforese

A etapa analítica final, consistiu numa eletroforese horizontal em gel de agarose, o que permitiu a detecção do genótipo de cada indivíduo.

Deste modo, começámos por preparar sistematicamente um gel de agarose Seakem® LE (Lonza Walkersville, EUA) a 2%, sendo para o efeito pesados 1g de agarose, quantidade à qual se adicionavam 50 mL de tampão Tris-Acetato-EDTA (TAE) 1x. De seguida, a suspensão em questão era submetida a um processo de aquecimento, por forma a facilitar a dissolução da agarose no tampão e, assim, obter uma solução límpida e homogénea. Uma vez concluído o processo de dissolução, promovia-se um ligeiro arrefecimento da solução, mediante agitação suave, para em seguida adicionar o agente intercalante de ácidos nucleicos, GreenSafe (50 µL). Este é responsável pela emissão de fluorescência verde após exposição a radiação UV, o que possibilita a visualização dos ácidos nucleicos aos quais está intercalado.

Uma vez concluída a sequência de operações constantes no parágrafo anterior, a solução obtida era vertida lenta e cuidadosamente para o suporte previamente preparado, no qual se havia introduzido um dispositivo que permite formar os poços necessários ao carregamento das amostras. Após depósito da referida solução no respetivo suporte, foram necessários aproximadamente 15 min para finalizar o processo de polimerização do gel, momento após o qual o suporte foi colocado na tina horizontal de eletroforese, promovendo-se a remoção cuidadosa do pente, mantendo sempre a integridade dos poços previamente formados. Atingido este momento, procedeu-se à adição do tampão TAE 1x, até que o nível do mesmo ultrapassasse ligeiramente a superfície do gel.

No que concerne às amostras previamente preparadas, antes de serem carregadas nos respetivos pocetos do gel, adicionou-se 1 µL de *loading buffer* a cada uma delas, por forma a que fosse possível observar a frente de migração, no decorrer da corrida eletroforética, bem como para promover o depósito dos ácidos nucleicos nos poços correspondentes.

Seguidamente, as diferentes amostras foram carregadas nos respetivos poços, sendo que o passo em questão iniciava-se sistematicamente pela pipetagem de 10 µL do marcador de pares de bases para o primeiro poço, momento após o qual se procedia à adição de cada uma das amostras aos poços disponíveis (20 µL de cada amostra).

Uma vez atingido este estadió laboratorial, e por forma a promover a migração dos ácidos nucleicos do ânodo para o cátodo, procedemos à aplicação de um campo elétrico de 100 V, durante 40-45 min, com recurso à fonte de alimentação PowerPac™ Universal Power Supply (Bio-Rad®, München, Alemanha).

Após conclusão do passo de eletroforese, os resultados correspondentes foram analisados com recurso a radiação UV, utilizando o transluminador de UV FireReader (UviTech®, Cambridge,

Reino Unido), sendo que cada análise foi seguida do respetivo registo, mediante fotografia correspondente, por forma a garantir uma cópia segura e fidedigna de todos os resultados.

1.3.3.4 Análise Estatística

O tratamento estatístico dos resultados obtidos foi feito com recurso ao *software* informático *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23, cuja patente pertence à *International Business Machines Corporation* (IBM).

Foi usado o teste de Chi-quadrado com coeficiente de Pearson (valores de p) para correlacionar os genótipos dos genes CYP19A1, GSTM1 e GSTT1 nas amostras de casos, em comparação com os controlos. Em virtude da dimensão modesta da amostra, utilizou-se o Teste Exato de Fisher para calcular os valores de p, tendo sido considerados resultados estatisticamente significativos valores inferiores a 0.05.

1.4 Apresentação e Discussão Crítica de Resultados

1.4.1 Caracterização Demográfica do Grupo de Estudo

O grupo de estudo da presente investigação mostrou-se inicialmente constituído por 30 mulheres com um diagnóstico de infertilidade de etiologia feminina, sendo que todas as tentativas de amplificação do material genético de uma das amostras se mostraram infrutíferas, motivo pelo qual os resultados apresentados contemplam 29 casos de infertilidade feminina documentada.

Os resultados foram confirmados mediante repetição da genotipagem de cerca de 10% das amostras, selecionadas de forma aleatória, tendo todos eles sido absolutamente concordantes com as conclusões inicialmente traçadas.

Quanto à caracterização demográfica do grupo de estudo, presente na Tabela 1.5, a média de idades à qual foi efetuado o tratamento de PMA é de 32.8 anos, verificando-se um intervalo de abrangência entre 27 (mínimo) e 39 anos (máximo). Efetuámos uma divisão, para além da faixa etária, quanto ao tipo de tratamento efetuado - IIU, FIV ou ICSI - bem como a causa de infertilidade feminina associada - fatores ovulatórios, síndrome do ovário poliquístico (SOP), falência ovárica precoce (FOP), esterilidade sem causa aparente (ESCA), aborto espontâneo, endometriose ou fatores tubários (FT).

Tabela 1.5 Caracterização Demográfica do Grupo de Estudo.

<i>Parâmetro estudado</i>	<i>Número de casos, n (%)</i>
<i>TOTAL</i>	29 (100)
<i>Idade à data de tratamento (anos)</i>	
27-30	7 (24.1)
31-35	18 (62.1)
36-39	4 (13.8)
<i>Tratamento Efetuado</i>	
IIU	8 (27.6)
FIV	14 (48.3)
ICSI	7 (24.1)
<i>Causa de Infertilidade Diagnosticada</i>	
Fator ovulatório	7 (24.1)
SOP	8 (27.6)
FOP	3 (10.3)
Endometriose	3 (10.3)
Aborto de repetição	1 (3.4)
ESCA	4 (13.8)
Fator tubário	3 (10.3)

1.4.2 Caracterização Demográfica do Grupo de Controlo

O grupo de controlo, constituído por 50 mulheres cuja primeira gravidez de termo tenha ocorrido até os 35 anos sem recurso a técnicas de PMA, apresenta uma média de idades à qual completou a primeira gravidez de termo de 23.4 anos, sendo o leque de abrangência entre os 17 (mínimo) e os 32 anos (máximo), tal como patente na respetiva caracterização demográfica da Tabela 1.6.

Tabela 1.6 Caracterização Demográfica do Grupo de Controlo.

<i>Parâmetro estudado</i>	<i>Número de casos, n (%)</i>
<i>TOTAL</i>	50 (100)
<i>Idade da primeira gravidez de termo (anos)</i>	
17-20	15 (30)
21-25	22 (44)
26-32	13 (26)

1.4.3 Interpretação de Resultados

No que diz respeito à interpretação dos resultados associados ao polimorfismo do gene CYP19A1, de acordo com o procedimento descrito na secção de Material e Métodos, classificámos como genótipo TT todas as amostras com uma banda tanto a 200 como a 427 bp, sendo o genótipo TC caracterizado pela presença de três bandas a 200, 267 e 427 bp, respetivamente (Figura 1.1). Não detetámos a presença do genótipo CC (surgimento de bandas a 264 e 427 bp) em nenhum dos indivíduos estudados, motivo pelo qual este não figura nas tabelas apresentadas.

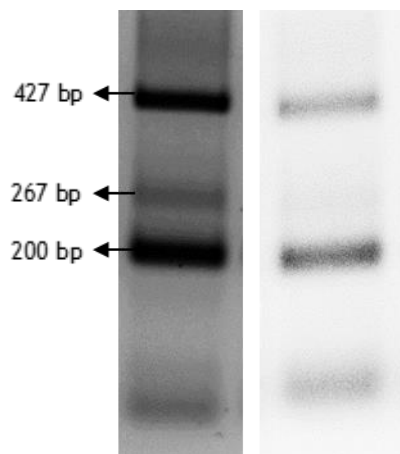


Figura 1.1 - Géis de agarose a 2%, onde figuram os genótipos TC (à esquerda) e TT (à direita), resultantes do polimorfismo associado ao codão 39 do gene CYP19A1.

Quanto ao gene GSTM1, a sua presença é evidenciada pelo surgimento de uma banda a 215 bp, sendo a deleção caracterizada pela ausência da banda correspondente. A banda referente ao gene da β -globina, a qual deve surgir independentemente da presença ou não do gene GSTM1, figura a 268 bp (Figura 1.2).

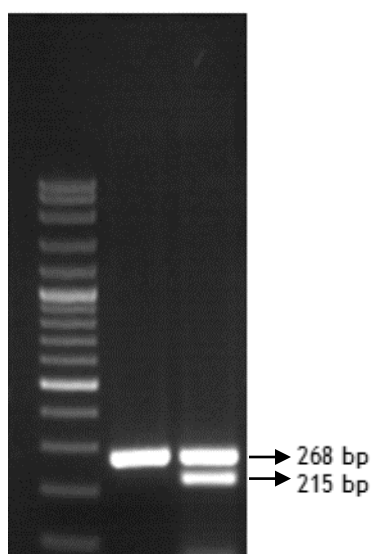


Figura 1.2 - Gel de agarose a 2%, com a deleção do gene GSTM1 (à esquerda) e respetiva presença (à direita).

No que diz respeito ao gene GSTT1, detetamos a sua presença pelo aparecimento de uma banda a 473 bp, sendo a deleção novamente caracterizada pela ausência da mesma. Reforçamos o facto de a banda correspondente ao gene β -globina, permanentemente presente, surgir a 268 bp (Figura 1.3).

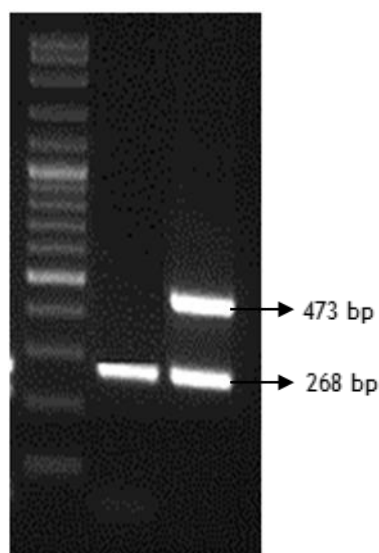


Figura 1.3 - Gel de agarose a 2%, com a deleção do gene GSTT1 (à esquerda) e respectiva presença (à direita).

1.4.4 Discussão Crítica de Resultados

A metodologia adotada para esta secção, consiste na apresentação dos resultados tratados estatisticamente, na forma de tabela, cada uma das quais acompanhada da respectiva análise crítica.

Tabela 1.7 Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>TT</i>	28 (56)	11 (38)	1.0	
<i>TC</i>	22 (44)	18 (62.1)	2.083 (0.818-5.306)	0.162

A maioria das mulheres, exibe um padrão genético associado ao polimorfismo do gene CYP19A1 estudado, onde expressa dois alelos *wild type* (TT), motivo pelo qual avaliamos a influência de possíveis variações genotípicas, no âmbito do desenvolvimento da gravidez, tomando como comparação o referido genótipo. Por análise da Tabela 1.7, somos levados a inferir que o genótipo TC parece não influenciar a fertilidade feminina, no que ao estabelecimento de uma gravidez diz respeito.

Tabela 1.8 Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (não grávidas após PMA) e grupo de estudo (grávidas após PMA).

	<i>Não grávidas após</i> <i>PMA</i> <i>n (%)</i>	<i>Grávidas após</i> <i>PMA</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>TT</i>	8 (38)	3 (37.5)	1.0	
<i>TC</i>	13 (61.9)	5 (62.5)	1.026 (0.191-5.507)	1.000

A Tabela 1.8, a qual pretendeu avaliar o impacto do polimorfismo associado ao gene CYP19A1 na resposta aos tratamentos de fertilidade realizados, comparou dois grupos de mulheres, um constituído por indivíduos capazes de estabelecer gravidez após técnicas de PMA e outro onde as referidas técnicas não sortiram efeito. Perante a ausência de relevância estatística, somos levados a concluir que o polimorfismo em causa não tem implicância na infertilidade feminina nem condiciona a resposta das mulheres ao tratamento.

Tabela 1.9 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTM1 +</i>	23 (46)	12 (41.4)	1.0	
<i>GSTM1 -</i>	27 (54)	17 (58.6)	1.207 (0.479-3.043)	0.815

Neste trabalho, colocámos a hipótese de a deleção do gene GSTM1 se poder traduzir em eventuais quadros de infertilidade e, assim, numa dificuldade acrescida em engravidar. Deste modo, comparámos indivíduos que expressavam o referido gene com outros caracterizados pela deleção, sendo que a análise estatística apresentada na Tabela 1.9 leva-nos a concluir que a presença ou deleção do gene GSTM1 parece não ter impacto ao nível da infertilidade feminina.

Tabela 1.10 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (não grávidas após PMA) e grupo de estudo (grávidas após PMA).

	<i>Não grávidas após</i> <i>PMA</i> <i>n (%)</i>	<i>Grávidas após</i> <i>PMA</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTM1 +</i>	8 (38.1)	4 (50)	1.0	
<i>GSTM1 -</i>	13 (61.9)	4 (50)	0.615 (0.119-3.179)	0.683

Quando analisámos a distribuição genotípica do gene GSTM1 em grupos de mulheres que conseguiram engravidar após tratamento, e mulheres que não conseguiram engravidar após submissão às referidas técnicas (Tabela 1.10), concluímos que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, pelo que as variações genéticas em causa parecem não ter qualquer impacto nos padrões de fertilidade correspondentes nem na eficácia das técnicas de PMA utilizadas.

Tabela 1.11 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTT1 +</i>	37 (74)	9 (31)	1.0	
<i>GSTT1 -</i>	13 (26)	20 (69)	6.325 (2.306-17.349)	<0.001

No que concerne à distribuição por genótipos do gene GSTT1 nas populações de mulheres férteis e inférteis (Tabela 1.11), verificámos que a maior percentagem de mulheres férteis

expressa o gene, e que a maioria das mulheres inférteis apresenta a deleção. A diferença entre os dois grupos é estatisticamente significativa, o que nos permite inferir que a deleção do gene GSTT1 se pode traduzir num comprometimento da fertilidade feminina, com uma dificuldade acrescida em engravidar. Um estudo desenvolvido por Ying et. al. aponta para conclusões muito semelhantes, no campo da infertilidade masculina, onde a deleção do gene GSTT1 parecia estar associada a uma acumulação de radicais livres de oxigénio, os quais se assumem como uma das causas de infertilidade (2). À luz destes resultados, o gene GSTT1 parece estar associado a mecanismos de infertilidade feminina e, assim, ao estabelecimento de gravidez.

Tabela 1.12 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (não grávidas após PMA) e grupo de estudo (grávidas após PMA).

	<i>Não grávidas após PMA</i> <i>n (%)</i>	<i>Grávidas após PMA</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTT1 +</i>	7 (33.3)	2 (25)	1.0	
<i>GSTT1 -</i>	14 (66.7)	6 (75)	1.500 (0.238-9.441)	1.000

A Tabela 1.12 permitiu-nos traçar uma nova conclusão: quando restringimos o grupo de estudo a indivíduos capazes de engravidar após tratamento específico de PMA e efetuámos a sua comparação com mulheres incapazes de estabelecer gravidez após submissão às referidas técnicas, verificámos que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os dois, o que nos permite inferir que deleção do gene GSTT1 parece estar associada a um comprometimento da fertilidade feminina não influenciando, porém, o desenvolvimento de gravidez após tratamento, isto é, não constituindo vantagem ou entrave na resposta às abordagens terapêuticas.

Tabela 1.13 Associação entre as combinações de genótipos dos genes GSTM1 e CYP19A1 e a infertilidade feminina.

<i>GSTM1</i>	<i>CYP19A1</i>	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
+	TT	12 (24)	4 (13.8)	1.0	
+	TC	11 (22)	8 (27.6)	2.182 (0.510-9.325)	0.476
-	TT	16 (32)	7 (24.1)	1.313 (0.311-5.532)	1.000
-	TC	11 (22)	10 (34.5)	2.727 (0.660-11.273)	0.191

As Tabelas 1.7 e 1.9 permitiram-nos estudar, respetivamente, o impacto dos polimorfismos nos genes CYP19A1 e GSTM1 nos padrões de infertilidade feminina, sendo que a sua influência isolada, como analisado anteriormente, parece não comprometer o estabelecimento de gravidez. A Tabela em análise permitiu-nos inferir quanto à influência conjunta dos referidos polimorfismos, sendo que parece não haver influência de qualquer das combinações estudadas na fertilidade feminina (conclusão traçada, uma vez mais, mediante insignificância estatística dos valores apresentados).

Tabela 1.14 Associação entre as combinações de genótipos dos genes GSTM1 e CYP19A1 e a infertilidade feminina, sendo o grupo de controlo não grávidas após PMA e o grupo de estudo grávidas após PMA.

<i>GSTM1</i>	<i>CYP19A1</i>	<i>Não grávidas após PMA</i> <i>n (%)</i>	<i>Grávidas após PMA</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
+	TT	3 (14.3)	1 (12.5)	1.0	
+	TC	5 (23.8)	3 (37.5)	1.800 (0.124-26.196)	1.000
-	TT	5(23.8)	2 (25)	1.200 (0.073-19.631)	1.000
-	TC	8(38.1)	2 (25)	0.750 (0.048-11.648)	1.000

Quando procedemos a uma análise comparativa entre as mulheres que alcançaram gravidez após recurso a técnicas de PMA e as que não obtiveram o referido sucesso biológico (Tabela 1.14), constatámos nova ausência de significância estatística, o que nos permite concluir que as diferentes combinações genotípicas dos genes CYP19A1 e GSTM1 não se traduzem em qualquer influência ao nível da eficácia das técnicas de PMA, nem nos padrões de fertilidade feminina.

Tabela 1.15 Associação entre as combinações de genótipos dos genes GSTT1 e CYP19A1 e a infertilidade feminina.

<i>GSTT1</i>	<i>CYP19A1</i>	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
+	TT	24 (48)	0 (0)	1.0	
+	TC	12 (24)	9 (31)	3.000 (1.890-4.762)	<0.001
-	TT	4 (8)	11 (37.9)	7.000 (2.825-17.343)	<0.001
-	TC	9 (18)	9 (31)	3.667 (2.100-6.401)	<0.001

A Tabela 1.15 pretendeu estudar a influência conjunta dos polimorfismos dos genes GSTT1 e CYP19A1 no desenvolvimento de gravidez, sendo que sempre que se verifica a deleção do GSTT1, independentemente do genótipo do CYP19A1, o estabelecimento de gravidez parece estar afetado, exibindo estes indivíduos uma dificuldade acrescida em engravidar, o que corrobora os resultados apresentados anteriormente, uma vez que a referida mutação genética se traduz na ausência da enzima responsável por mecanismos de destoxificação de radicais livres de oxigénio, os quais são apontados como uma importante causa de infertilidade (2). Verificou-se ainda que a deleção do gene GSTT1 associada ao genótipo TT, se traduz numa dificuldade amiúde exacerbada, numa proporção de sete vezes, no que ao desenvolvimento de gravidez diz respeito. Este resultado pode ser explicado pela interação entre os dois genótipos, facto que pode modular a influência de cada um deles no campo da fertilidade (2), aliada à possibilidade de o genótipo TT se traduzir numa atividade enzimática diminuída, conducente a níveis de estrogénio mais baixos (51), os quais podem ser apontados como uma importante causa de infertilidade feminina (56). Note-se, ainda, que os resultados evidenciaram um potencial comprometimento da fertilidade nas portadoras do genótipo TC, ainda que na presença do gene GSTT1, o que nos permite inferir que talvez os resultados da Tabela 1.7 sejam tendencialmente significativos, existindo relação entre o polimorfismo do gene CYP19A1 e a infertilidade feminina, o que apoia o estudo de Hosseini et. al., o qual refere que mutações no gene CYP19A1 são responsáveis por defeitos ao nível da metilação do

DNA e modificações históricas, altamente implicadas na infertilidade de etiologia feminina (87). No entanto, estas suposições deverão ser confirmadas com um alargamento do número de casos do grupo de estudo.

Tabela 1.16 Associação entre as combinações de genótipos dos genes GSTT1 e CYP19A1 e a infertilidade feminina, sendo o grupo de controlo não grávidas após PMA e o grupo de estudo grávidas após PMA.

<i>GSTT1</i>	<i>CYP19A1</i>	<i>Não grávidas após PMA</i> <i>n (%)</i>	<i>Grávidas após PMA</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
+	TT	0 (0)	0 (0)	-	-
+	TC	7 (33.3)	2 (25)	0.762 (0.097-5.958)	1.000
-	TT	8 (38.1)	3 (37.5)	1.0	
-	TC	6 (28.6)	3 (37.5)	1.333 (0.196-9.083)	1.000

A Tabela 1.16 restringiu a análise a mulheres que efetuaram tratamento de PMA, comparando as que não alcançaram gravidez com as que engravidaram. Em virtude da dimensão modesta da amostra, e por forma a traçar a referida comparação, utilizámos como padrão a deleção do gene GSTT1 associada ao genótipo TT, o que nos permitiu contornar casos de indeterminação estatística, causados pelo surgimento de frequências iguais a 0. A ausência de resultados estatisticamente significativos, aliada à impossibilidade de determinação de certas combinações genotípicas, suporta a necessidade de aumento do número de casos de estudo, por forma a poder confirmar o impacto das referidas combinações genotípicas na fertilidade feminina e resposta potencialmente diferencial às técnicas de tratamento utilizadas.

Tabela 1.17 Associação entre as combinações de genótipos dos genes GSTM1 e GSTT1 e a infertilidade feminina.

<i>GSTM1</i>	<i>GSTT1</i>	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
+	+	18 (36)	4 (13.8)	1.0	
+	-	5 (10)	8 (27.6)	7.200 (1.518-34.139)	0.024
-	+	19 (38)	5 (17.2)	1.184 (0.274-5.121)	1.000
-	-	8 (16)	12 (41.4)	6.750 (1.656-27.510)	0.010

A Tabela 1.17 pretendeu esclarecer quanto a uma possível relação causal entre a combinação dos polimorfismos dos genes GSTM1 e GSTT1 e o desenvolvimento de gravidez. Constatou-se, uma vez mais, que independentemente da presença ou deleção do GSTM1, a deleção do GSTT1 parece estar permanentemente associada a uma dificuldade acrescida em engravidar. Tais resultados permitiram-nos inferir, uma vez mais, que a deleção do gene GSTT1 parece ser um importante fator de risco para a infertilidade feminina, encontrando-se associada a eventuais mecanismos conducentes a uma dificuldade acrescida em engravidar, tal como novamente descrito por Nair et. al., que aponta a deleção do gene GSTT1 como potenciadora de danos celulares altamente implicados em defeitos ao nível da angiogénese, crescimento embrionário e diferenciação do endométrio, o que pode conduzir a quadros de infertilidade feminina (81).

Tabela 1.18 Associação entre as combinações de genótipos dos genes GSTM1 e GSTT1 e a infertilidade feminina, sendo o grupo de controlo não grávidas após PMA e o grupo de estudo grávidas após PMA.

<i>GSTM1</i>	<i>GSTT1</i>	<i>Não grávidas após PMA</i> <i>n (%)</i>	<i>Grávidas após PMA</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
+	+	3 (14.3)	1 (12.5)	1.0	
+	-	5 (23.8)	3 (37.5)	1.800 (0.124-26.196)	1.000
-	+	4 (19.0)	1 (12.5)	0.750 (0.032-17.506)	1.000
-	-	9 (42.9)	3 (37.5)	1.000 (0.073-13.644)	1.000

Os resultados inerentes à Tabela 1.18, onde comparámos dois grupos de mulheres submetidas a técnicas de PMA, um incapaz de alcançar a gravidez e outro constituído apenas por mulheres grávidas, evidenciaram que independentemente da combinação de genótipos dos genes GSTM1 e GSTT1, nenhuma delas parece ter qualquer influência na eficácia do tratamento e consequente reversão do quadro clínico de infertilidade, não tendo atenuado o impacto biológico correspondente.

Tabela 1.19 Associação entre as combinações de genótipos dos genes GSTM1, GSTT1 e CYP19A1 e a infertilidade feminina.

<i>GSTM1</i>	<i>GSTT1</i>	<i>CYP19A1</i>	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
+	+	TT	10 (20)	0 (0)	1.0	
+	+	TC	8 (16)	4 (13.8)	2.250 (1.342-3.771)	0.096
+	-	TT	2 (4)	4 (13.8)	6.000 (1.693-21.262)	0.008
+	-	TC	3 (6)	4 (13.8)	4.333 (1.606-11.691)	0.015
-	+	TT	14 (28)	0 (0)	-	-
-	+	TC	5 (10)	5 (17.2)	3.000 (1.467-6.137)	0.033
-	-	TT	2 (4)	7 (24.1)	6.000 (1.693-21.262)	0.001
-	-	TC	6 (12)	5 (17.2)	2.667 (1.417-5.020)	0.035

A Tabela 1.19, onde analisámos todas as combinações de genótipos associados aos polimorfismos dos genes CYP19A1, GSTM1 e GSTT1 estudados, mostrou-se absolutamente concordante com todos os resultados obtidos anteriormente, onde se verificou que, independentemente dos restantes genótipos, a deleção do gene GSTT1 constitui um fator de comprometimento no que concerne ao desenvolvimento de gravidez, parecendo por isso poder ser considerado um fator de risco para a infertilidade feminina. Curiosamente, foi possível encontrar uma associação estatisticamente significativa entre a propensão para infertilidade feminina nas portadoras da combinação de genótipos “deleção GSTM1/GSTT1 presente/CYP19A1 TC”. Este resultado pode indicar um possível efeito sinérgico entre os três polimorfismos estudados, onde o efeito biológico de cada um deles no campo da infertilidade parece ser modelado pela presença dos restantes (2), sendo que como a referida associação não foi encontrada aquando da análise simples e isolada destes, é igualmente plausível inferir que este resultado constitua um artefacto resultante das baixas frequências encontradas para cada um dos grupos analisados. Também para comprovar ou refutar esta associação, se mostra importante aumentar o número de indivíduos incluídos no estudo.

1.4.5 Associação entre os Polimorfismos Estudados e as Causas de Infertilidade Feminina

Procurámos ainda estudar a influência dos três polimorfismos estudados em cada uma das causas de infertilidade feminina diagnosticadas na população de estudo. Apresentamos, de seguida, as tabelas correspondentes a cada uma das sete causas abrangidas, acompanhadas da respetiva análise crítica. Note-se que foi sempre efetuada a comparação entre o grupo de controlo (mulheres férteis) com a subpopulação de mulheres inférteis diagnosticadas com a causa de infertilidade abordada.

1.4.5.1 Fatores Ovulatórios

Tabela 1.20 Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a fatores ovulatórios).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>(Ovulatório)</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>TT</i>	28 (56)	0 (0)	1.0	
<i>TC</i>	22 (44)	7 (100)	2.273 (1.662-3.107)	0.010

A interpretação da Tabela 1.20 revelou-nos um dado da mais singular relevância: constatámos que o genótipo TC se traduz num possível fator de risco para o desenvolvimento de infertilidade feminina provocada por fatores de natureza ovulatória. Deste modo, o polimorfismo em estudo pode estar implicado num dos mecanismos de infertilidade de etiologia feminina, o que corrobora os resultados já obtidos anteriormente, onde uma atividade aumentada da aromatase (51) provou ser responsável por níveis de estrogénio aumentados, os quais levaram a uma estimulação ovárica excessiva, com repercussões ao nível da fertilidade feminina (88).

Tabela 1.21 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a fatores ovulatórios).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>(Ovulatório)</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTM1 +</i>	23 (46)	3 (42.9)	1.0	
<i>GSTM1 -</i>	27 (54)	4 (57.1)	1.136 (0.230-5.608)	1.000

A interpretação da Tabela 1.21, cujo resultado é desprovido de relevância estatística, permitiu-nos inferir que a deleção do gene GSTM1 não se traduz numa probabilidade acrescida em desenvolver condicionalismos de natureza ovulatória implicados em quadros clínicos de infertilidade feminina.

Tabela 1.22 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a fatores ovulatórios).

	<i>Férteis n (%)</i>	<i>Inférteis (Ovulatório) n (%)</i>	<i>OR (95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTT1 +</i>	37 (74)	4 (57.1)	1.0	
<i>GSTT1 -</i>	13 (26)	3 (42.9)	2.135 (0.420-10.839)	0.388

A Tabela 1.22 levou-nos a concluir que o polimorfismo de deleção associado ao gene GSTT1 não se traduz num risco acrescido de desenvolvimento de infertilidade feminina provocada por fatores ovulatórios, conclusão essa traçada em virtude da ausência de relevância estatística associada à mesma.

1.4.5.2 Síndrome do Ovário Poliquístico

Tabela 1.23 Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido ao SOP).

	<i>Férteis n (%)</i>	<i>Inférteis (SOP) n (%)</i>	<i>OR (95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>TT</i>	28 (56)	4 (50)	1.0	
<i>TC</i>	22 (44)	4 (50)	1.273 (0.286-5.671)	1.000

A análise da Tabela 1.23, referente ao polimorfismo do gene CYP19A1 estudado, levou-nos a inferir que a referida alteração genética, isto é, a expressão do genótipo TC não se traduz numa possibilidade aumentada de desenvolvimento de infertilidade feminina provocada por SOP.

Tabela 1.24 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido ao SOP).

	<i>Férteis n (%)</i>	<i>Inférteis (SOP) n (%)</i>	<i>OR (95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTM1 +</i>	23 (46)	2 (25)	1.0	
<i>GSTM1 -</i>	27 (54)	6 (75)	2.556 (0.470-13.908)	0.445

A Tabela 1.24, igualmente pautada por ausência de relevância estatística, levou-nos a concluir que a mutação associada ao gene GSTM1, isto é, a deleção deste, não se traduz num risco acrescido de desenvolvimento de SOP associado à infertilidade feminina.

Tabela 1.25 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido ao SOP).

	<i>Férteis n (%)</i>	<i>Inférteis (SOP) n (%)</i>	<i>OR (95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTT1 +</i>	37 (74)	2 (25)	1.0	
<i>GSTT1 -</i>	13 (26)	6 (75)	8.538 (1.528-47.710)	0.012

A análise da Tabela 1.25, caracterizada pela presença de resultados estatisticamente significativos, permitiu-nos traçar uma conclusão amiúde interessante: a deleção do gene GSTT1 parece estar associada a um risco acrescido de desenvolvimento de infertilidade provocada por SOP, o que apoia os resultados obtidos por Babu et. al., que descreveu que este síndrome pode ser provocado por desequilíbrios na fase II do metabolismo, os quais conduzem a uma destoxificação insuficiente do organismo, com conseqüente acumulação de espécies tóxicas responsáveis pela formação de quistos ao nível dos ovários (89).

1.4.5.3 Falência Ovária Prematura

Tabela 1.26 Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a FOP).

	<i>Férteis n (%)</i>	<i>Inférteis (FOP) n (%)</i>	<i>OR (95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>TT</i>	28 (56)	2 (66.7)	1.0	
<i>TC</i>	22 (44)	1 (33.3)	0.636 (0.054-7.482)	1.000

A Tabela 1.26 pretendeu estudar uma possível correlação entre o genótipo TC associado ao gene CYP19A1 e a FOP como causa de infertilidade feminina. Contudo, os resultados evidenciaram que parece não existir qualquer relação entre estes, em virtude de serem caracterizados por insignificância estatística.

Tabela 1.27 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a FOP).

	<i>Férteis n (%)</i>	<i>Inférteis (FOP) n (%)</i>	<i>OR (95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTM1 +</i>	23 (46)	1 (33.3)	1.0	
<i>GSTM1 -</i>	27 (54)	2 (66.7)	1.704 (0.145-20.022)	1.000

A interpretação da Tabela 1.27, permitiu-nos inferir que a deleção do gene GSTM1 parece não ter qualquer associação com o estabelecimento de FOP como causa de infertilidade feminina, dada a insignificância estatística dos resultados.

Tabela 1.28 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a FOP).

	<i>Férteis n (%)</i>	<i>Inférteis (FOP) n (%)</i>	<i>OR (95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTT1 +</i>	37 (74)	0 (0)	1.0	
<i>GSTT1 -</i>	13 (26)	3 (100)	3.846 (2.410-6.139)	0.024

A Tabela em questão procurou estabelecer uma possível relação entre o polimorfismo de deleção associado ao gene GSTT1 e um quadro clínico de FOP, como causa de infertilidade feminina e, por isso, dificuldade acrescida em engravidar. Constatámos a existência de significância estatística associada aos resultados, pelo que a referida deleção parece

constituir um importante fator de risco para o estabelecimento de infertilidade causada por FOP, tal como descrito em estudos anteriores, onde se inferiu que a mutação pode ser responsável pela falência ovárica condicionada pela acumulação de proteínas tóxicas responsáveis, entre outros, pela formação de tumores incapacitantes da função ovárica (90).

1.4.5.4 Endometriose

Tabela 1.29 Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a endometriose).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>(Endometriose)</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>TT</i>	28 (56)	1 (33.3)	1.0	
<i>TC</i>	22 (44)	2 (66.7)	2.545 (0.216-29.930)	0.584

A Tabela 1.29 revelou-nos a ausência de qualquer relação estatisticamente significativa entre o polimorfismo do gene CYP19A1 estudado e o estabelecimento de endometriose, como causa de infertilidade feminina.

Tabela 1.30 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a endometriose).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>(Endometriose)</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTM1 +</i>	23 (46)	1 (33.3)	1.0	
<i>GSTM1 -</i>	27 (54)	2 (66.7)	1.704 (0.145-20.022)	1.000

A interpretação da Tabela 1.30, a qual estudou uma eventual relação entre a deleção do gene GSTM1 e a endometriose como causa de infertilidade feminina, levou-nos a concluir que tal polimorfismo parece não apresentar qualquer relação com o referido mecanismo.

Tabela 1.31 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a endometriose).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>(Endometriose)</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTT1 +</i>	37 (74)	1 (33.3)	1.0	
<i>GSTT1 -</i>	13 (26)	2 (66.7)	5.692 (0.476-68.126)	0.190

A Tabela 1.31 pretendeu estabelecer uma eventual associação entre o polimorfismo de deleção do gene GSTT1 e a endometriose, tendo a mesma revelado ausência de resultados estatisticamente significativos. Deste modo, o polimorfismo em causa parece não apresentar qualquer relação possível com o desenvolvimento de endometriose como causa de infertilidade de etiologia feminina.

1.4.5.5 Aborto de Repetição

Tabela 1.32 Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a AR).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>(AR)</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>TT</i>	28 (56)	1 (100)	1.0	
<i>TC</i>	22 (44)	0 (0)	1.786 (1.397-2.283)	1.000

A Tabela 1.32 permitiu-nos inferir uma aparente ausência de associação entre o polimorfismo associado ao gene CYP19A1 e a ocorrência de abortos de repetição como causa de infertilidade feminina, conclusão esta traçada mediante ausência de significância estatística.

Tabela 1.33 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a AR).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>(AR)</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTM1 +</i>	23 (46)	1 (100)	1.0	
<i>GSTM1 -</i>	27 (54)	0 (0)	2.174 (1.610-2.935)	0.471

A deleção do gene GSTM1 parece não estar associada a abortos de repetição como entidade causal de quadros clínicos de infertilidade feminina, tal como claramente patente na Tabela 1.33, onde constatámos ausência de relevância estatística associada aos resultados.

Tabela 1.34 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a AR).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>(AR)</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTT1 +</i>	37 (74)	0 (0)	1.0	
<i>GSTT1 -</i>	13 (26)	1 (100)	3.846 (2.410-6.139)	0.275

A Tabela 1.34, referente a uma possível associação entre o polimorfismo do gene GSTT1 estudado e a ocorrência de abortos de repetição como causa de infertilidade feminina, revelou-se estatisticamente insignificante, pelo que tal relação causal parece não existir.

1.4.5.6 Esterilidade Sem Causa Aparente

Tabela 1.35 Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a ESCA).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>(ESCA)</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>TT</i>	28 (56)	2 (50)	1.0	
<i>TC</i>	22 (44)	2 (50)	1.273 (0.166-9.768)	1.000

A análise da Tabela 1.35 permitiu-se concluir que a ESCA parece não ter qualquer associação com o genótipo TC do gene CYP19A1, conclusão essa obtida mediante ausência de resultados estatisticamente significativos associados à mesma.

Tabela 1.36 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a ESCA).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>(ESCA)</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTM1 +</i>	23 (46)	2 (50)	1.0	
<i>GSTM1 -</i>	27 (54)	2 (50)	0.852 (0.111-6.534)	1.000

O polimorfismo de deleção do gene GSTM1 parece não ter também qualquer relação com a infertilidade feminina sem causa aparente, tal como claramente patente na Tabela 1.36, onde os resultados obtidos evidenciam ausência de relevância estatística.

Tabela 1.37 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a ESCA).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>(ESCA)</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTT1 +</i>	37 (74)	1 (25)	1.0	
<i>GSTT1 -</i>	13 (26)	3 (75)	8.538 (0.815-89.507)	0.073

A Tabela 1.37, cujos resultados se afiguraram estatisticamente irrelevantes, permitiu-nos inferir uma aparente ausência de causalidade entre da deleção do gene GSTT1 e a ESCA como mecanismo de infertilidade de etiologia feminina.

1.4.5.7 Fatores Tubários

Tabela 1.38 Distribuição dos polimorfismos do gene CYP19A1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a FT).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>(Tubário)</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>TT</i>	28 (56)	1 (33.3)	1.0	
<i>TC</i>	22 (44)	2 (66.7)	2.545 (0.216-29.930)	0.584

A Tabela 1.38 permitiu-nos concluir que o polimorfismo do gene CYP19A1 em estudo não apresenta qualquer relação aparente com a infertilidade feminina provocada por fatores tubários.

Tabela 1.39 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTM1 no grupo de controlo (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a FT).

	<i>Férteis</i> <i>n (%)</i>	<i>Inférteis</i> <i>(Tubário)</i> <i>n (%)</i>	<i>OR</i> <i>(95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTM1 +</i>	23 (46)	2 (66.7)	1.0	
<i>GSTM1 -</i>	27 (54)	1 (33.3)	0.426 (0.036-5.006)	0.597

A interpretação da Tabela 1.39, caracterizada pela presença de resultados desprovidos de relevância estatística, permitiu-nos inferir uma aparente ausência de relação causal entre a deleção do gene GSTM1 e fatores tubários como causa de infertilidade feminina.

Tabela 1.40 Distribuição dos polimorfismos do gene GSTT1 no grupo de controle (mulheres férteis) e grupo de estudo (mulheres inférteis devido a fator tubário).

	<i>Férteis n (%)</i>	<i>Inférteis (Tubário) n (%)</i>	<i>OR (95% IC)</i>	<i>Valor-p</i>
<i>GSTT1 +</i>	37 (74)	1 (33.3)	1.0	
<i>GSTT1 -</i>	13 (26)	2 (66.7)	5.692 (0.476-68.126)	0.190

A deleção do gene GSTT1 parece não evidenciar igualmente qualquer implicância ao nível da infertilidade feminina provocada por fatores tubários, uma vez que a Tabela 1.40 se mostrou caracterizada por resultados sem expressão estatística.

1.5 Conclusões

Este trabalho exploratório pretendeu estudar a influência, isolada e em associação, dos polimorfismos dos genes CYP19A1 (Trp39Arg), GSTM1 (deleção) e GSTT1 (deleção) na infertilidade feminina e, assim, no desenvolvimento de gravidez.

Assume-se como ponto de singular relevância, a noção de que a infertilidade é uma condição de origem multifatorial, pelo que não deve ser analisada de forma unilateral, ou seja, de etiologia apenas feminina ou masculina, devendo ser interpretada como uma doença do casal. Mesmo dentro das causas masculinas e femininas, a etiologia da doença pode ser múltipla. Para tentarmos reduzir ao máximo as influências de várias etiologias compilaram-se, neste estudo, dados de mulheres com diagnóstico de infertilidade sem causa masculina, exibindo assim origem feminina única ou preponderante.

Os resultados obtidos permitiram-nos inferir que a deleção do gene GSTT1 parece estar fortemente associada à infertilidade feminina e, por consequência, ao estabelecimento de gravidez podendo, por isso, ser interpretado como um importante fator de risco para a condição em questão. Uma análise pormenorizada da associação dos polimorfismos estudados com a causa de infertilidade, permitiu-nos ainda concluir que a deleção deste gene parece favorecer quadros de infertilidade feminina especificamente causados por SOP ou FOP. Note-se que o polimorfismo do gene GSTT1 parece não constituir, de forma isolada, um fator diferencial na resposta aos tratamentos de PMA utilizados.

Os resultados apresentados, permitem-nos ainda apontar a combinação do genótipo TT referente ao gene CYP19A1 com a deleção do gene GSTT1 como o cenário mais propício a um quadro de infertilidade feminina e, assim, a uma dificuldade amiúde exacerbada no estabelecimento de gravidez.

No âmbito do polimorfismo associado ao gene CYP19A1, o genótipo TC assume-se como um potencial fator de risco para a infertilidade de origem feminina, sendo porém necessários mais estudos confirmatórios. Concluímos, ainda, que este genótipo parece estar associado ao desenvolvimento de infertilidade feminina provocada por mecanismos de natureza ovulatória. De notar ainda que o polimorfismo em questão, parece não condicionar, isoladamente, a resposta ao tratamento.

No que diz respeito ao polimorfismo do gene GSTM1, este parece não ter qualquer influência na infertilidade feminina e, por consequência, no desenvolvimento de gravidez, não condicionando igualmente a resposta às diferentes técnicas de PMA utilizadas.

O impacto dos polimorfismos pode sofrer alteração quando em associação com outros, uma vez que é possível a existência de eventuais sinergismos entre eles, o que se traduzirá em efeitos biológicos diferenciais, nomeadamente no que concerne à eficácia dos tratamentos utilizados. Todas as associações de genótipos analisadas pareceram denotar ausência de

impacto ao nível da eficácia das abordagens terapêuticas selecionadas. Contudo, é essencial aumentar o número de indivíduos do grupo de estudo, por forma a poder avaliar a influência conjunta dos três polimorfismos em questão na resposta ao tratamento, uma vez que é plausível considerar a existência de uma resposta diferencial, de cariz farmacogenético, com potencial utilização futura.

1.6 Perspetivas Futuras

Em virtude de os resultados obtidos no presente trabalho de investigação, aliados aos objetivos inicialmente preconizados e às expectativas da equipa, consideramos como potencial linha de crescimento do projeto:

- ✓ Aumentar o número de indivíduos do grupo de estudo, por forma a poder avaliar a influência conjunta dos três polimorfismos estudados na resposta às técnicas de PMA utilizadas;
- ✓ Diferenciar o grupo de estudo quanto ao tratamento de fertilidade utilizado, realizando a respetiva análise estatística;
- ✓ Estudar a influência dos polimorfismos associados ao gene GSTP1 na infertilidade feminina e potencial utilidade, numa perspetiva farmacogenética, em virtude do facto de este pertencer à mesma superfamília enzimática dos genes GSTM1 e GSTT1 e encontrar-se já documentada a influência dos seus polimorfismos em inúmeras patologias, designadamente na infertilidade feminina, como potenciador do desenvolvimento de endometriose. A pertinência desta intervenção prende-se ainda com a ausência de estudos em populações semelhantes à utilizada na presente investigação;
- ✓ Avaliar concretamente a influência do polimorfismo do gene CYP19A1 no desenvolvimento de causas ovulatórias de infertilidade (anovulação, desregulação do ciclo menstrual), e do polimorfismo do gene GSTT1 na suscetibilidade de desenvolvimento de SOP e/ou FOP. Para isso, devem ser realizados estudos selecionando especificamente indivíduos diagnosticados com estas condições e controlos saudáveis e sem história de patologia ou comprometimento ovárico.

1.7 Referências Bibliográficas

1. Datta J, Palmer MJ, Tanton C, Gibson LJ, Jones KG, Macdowall W, et al. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Hum Reprod*. 2016.
2. Ying HQ, Qi Y, Pu XY, Liu SR, A ZC. Association of GSTM1 and GSTT1 Genes with the Susceptibility to Male Infertility: Result from a Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013. p. 535-42.
3. Tiseo BC, Cocuzza M, Bonfa E, Srougi M, Silva CA. Male fertility potential alteration in rheumatic diseases: a systematic review. *Int Braz J Urol*. 2016;42(1):11-21.
4. Dupree JM. Insurance coverage for male infertility care in the United States. *Asian J Androl*. 2016;18(3):339-41.
5. Meng Q, Ren A, Zhang L, Liu J, Li Z, Yang Y, et al. Incidence of infertility and risk factors of impaired fecundity among newly married couples in a Chinese population. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(1):92-100.
6. Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Bhattacharya S. Defining infertility--a systematic review of prevalence studies. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):575-88.
7. Adamkovicova M, Toman R, Martiniakova M, Omelka R, Babosova R, Krajcovicova V, et al. Sperm motility and morphology changes in rats exposed to cadmium and diazinon. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):42.
8. Dong HJ, Wu, Xu SY, Li Q, Fang ZF, Che LQ, et al. Effect of dietary supplementation with amino acids on boar sperm quality and fertility. *Anim Reprod Sci*. 2016.
9. Muratori M, Marchiani S, Tamburrino L, Cambi M, Lotti F, Natali I, et al. DNA fragmentation in brighter sperm predicts male fertility independently from age and semen parameters. *Fertil Steril*. 2015;104(3):582-90.e4.
10. Sergerie M, Bleau G, Teule R, Daudin M, Bujan L. [Sperm DNA integrity as diagnosis and prognosis element of male fertility]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005;33(3):89-101.
11. Stouffs K, Seneca S, Lissens W. Genetic causes of male infertility. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014;75(2):109-11.
12. Robertson SA, Sharkey DJ. Seminal fluid and fertility in women. *Fertil Steril*. 2016.
13. Velasquez M, Tanrikut C. Surgical management of male infertility: an update. *Transl Androl Urol*. 2014;3(1):64-76.
14. Yang Y, Luo YY, Wu S, Tang YD, Rao XD, Xiong L, et al. Association between C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene and risk of male infertility: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2016;15(2).
15. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016.
16. Laven JS. Primary Ovarian Insufficiency. *Semin Reprod Med*. 2016;34(4):230-4.
17. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):787-808.
18. Rasti Z, Nasiri M. Association of the +49 A/G Polymorphism of CTLA4 Gene with Idiopathic Recurrent Spontaneous Abortion in Women in Southwest of Iran. *J Reprod Infertil*. 2016;17(3):151-6.
19. Honarvar N, Sheikhha MH, Farashahi Yazd E, Pashaiefar H, Mohtaram S, Sazegari A, et al. KDR gene polymorphisms and idiopathic recurrent spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016:1-4.
20. Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil Steril*. 2016.
21. Donnez J, Binda MM, Donnez O, Dolmans MM. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016.
22. Zhang H, Zhang Z, Li G, Wang S, Zhang S, Xie B. Association of FCRL3 Genetic Polymorphisms With Endometriosis-Related Infertility Risk: An Independent Study in Han Chinese. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(35):e1168.
23. Yang CW, Chang CY, Lai MT, Chang HW, Lu CC, Chen Y, et al. Genetic variations of MUC17 are associated with endometriosis development and related infertility. *BMC Med Genet*. 2015;16:60.
24. Fan W, Huang Z, Xiao Z, Li S, Ma Q. The cytochrome P4501A1 gene polymorphisms and endometriosis: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2016.
25. Fulford B, Bunting L, Tsibulsky I, Boivin J. The role of knowledge and perceived susceptibility in intentions to optimize fertility: findings from the International Fertility Decision-Making Study (IFDMS). *Hum Reprod*. 2013;28(12):3253-62.

26. Axmon A, Rylander L, Albin M, Hagmar L. Factors affecting time to pregnancy. *Hum Reprod.* 2006;21(5):1279-84.
27. Bunting L, Tsibulsky I, Boivin J. Fertility knowledge and beliefs about fertility treatment: findings from the International Fertility Decision-making Study. *Hum Reprod.* 2013;28(2):385-97.
28. Hussain T, Tauseef A, Bari A, Rasheed U, Hassan JA. Awareness among general population attending Civil Hospital Karachi about risk factors associated with infertility. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(6):725-30.
29. Huppelschoten AG, Dongen AJCMv, Philipse ICP, Hamilton CJCM, Verhaak CM, Nelen WLDM, et al. Predicting dropout in fertility care: a longitudinal study on patient-centredness. 2013.
30. Wang X, Zhang J, Xu W, Huang Q, Liu L, Tian M, et al. Low-level environmental arsenic exposure correlates with unexplained male infertility risk. *Sci Total Environ.* 2016;571:307-13.
31. Lei HL, Wei HJ, Ho HY, Liao KW, Chien LC. Relationship between risk factors for infertility in women and lead, cadmium, and arsenic blood levels: a cross-sectional study from Taiwan. *BMC Public Health.* 2015;15:1220.
32. Franco G, Misuraca L, Ciletti M, Leonardo C, De Nunzio C, Palminteri E, et al. [Surgery of male infertility: an update]. *Urologia.* 2014;81(3):154-64.
33. Garolla A, Ghezzi M, Cosci I, Sartini B, Bottacin A, Engl B, et al. FSH treatment in infertile males candidate to assisted reproduction improved sperm DNA fragmentation and pregnancy rate. *Endocrine.* 2016.
34. Barroso-Villa JG, Colin-Valenzuela A, Valdespin-Fierro C, Avila-Lombardo R, Estrada-Gutierrez G. [The effect of corifollitropin alfa on in vitro fertilization-ICSI patients with previous failure with an FSH/HMG protocol: Preliminary report in Mexico]. *Ginecol Obstet Mex.* 2016;84(1):7-13.
35. Mahmoud Youssef MA, van Wely M, Aboufoutouh I, El-Khyat W, van der Veen F, Al-Inany H. Is there a place for corifollitropin alfa in IVF/ICSI cycles? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012;97(4):876-85.
36. Zafeiriou S, Loutradis D, Michalas S. The role of gonadotropins in follicular development and their use in ovulation induction protocols for assisted reproduction. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000;5(2):157-67.
37. Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2002;77(4):711-4.
38. Ye H, Huang GN, Cao YX, Zhong Y, Huang YH, Zhu GJ, et al. [Effect of domestic highly purified urinary follicle stimulating hormone on outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer in controlled ovarian stimulation]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2013;48(11):838-42.
39. Bosch E, Labarta E, Kolibianakis E, Rosen M, Meldrum D. Regimen of ovarian stimulation affects oocyte and therefore embryo quality. *Fertil Steril.* 2016;105(3):560-70.
40. Braendle W, Sprotte C, Bettendorf G. [Gonadotropin treatment in ovarian insufficiency, stimulation of follicle maturation with human urinary FSH]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1985;45(7):438-48.
41. Albert PJ, Schlafke J, Kaesemann H, Gille J. Pregnancy following induction of ovulation with pure FSH after suppression of endogenous gonadotropins with subcutaneous buserelin. *Arch Gynecol Obstet.* 1987;241(1):53-6.
42. Szorady I, Santa A. Pharmacogenetically hazardous drugs: a proposed new scoring method. *Acta Physiol Hung.* 1991;77(3-4):305-18.
43. Meyer UA, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997;37:269-96.
44. Poolsup N, Li Wan Po A, Knight TL. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. *J Clin Pharm Ther.* 2000;25(3):197-220.
45. Jacqz E, Hall SD, Branch RA. Genetically determined polymorphisms in drug oxidation. *Hepatology.* 1986;6(5):1020-32.
46. de Leon J, Susce MT, Murray-Carmichael E. The AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool. *Mol Diagn Ther.* 2006;10(3):135-51.
47. Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29(3):192-209.

48. Hirose K, Matsuo K, Toyama T, Iwata H, Hamajima N, Tajima K. The CYP19 gene codon 39 Trp/Arg polymorphism increases breast cancer risk in subsets of premenopausal Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(8):1407-11.
49. Sato Y, Tajima A, Katsurayama M, Nozawa S, Yoshiike M, Koh E, et al. A replication study of a candidate locus for follicle-stimulating hormone levels and association analysis for semen quality traits in Japanese men. *J Hum Genet.* 2016.
50. Surekha D, Sailaja K, Rao DN, Padma T, Raghunadharao D, Vishnupriya S. Association of CYP19 polymorphisms with breast cancer risk: A case-control study. *J Nat Sci Biol Med.* 2014;5(2):250-4.
51. Ramalhinho AC, Fonseca-Moutinho JA, Breitenfeld Granadeiro LA. Positive association of polymorphisms in estrogen biosynthesis gene, CYP19A1, and metabolism, GST, in breast cancer susceptibility. *DNA Cell Biol.* 2012;31(6):1100-6.
52. Escobar GF, Arraes JA, Bakos L, Ashton-Prolla P, Giugliani R, Callegari-Jacques SM, et al. Polymorphisms in CYP19A1 and NFKB1 genes are associated with cutaneous melanoma risk in southern Brazilian patients. *Melanoma Res.* 2016;26(4):348-53.
53. Fu YZ, Wang B, Ma TY, Huang D, Liu F, Dong LC, et al. A Novel Polymorphism of the CYP19 Gene is Associated with Essential Hypertension in China. *Clin Lab.* 2016;62(1-2):195-202.
54. Wang B, Fu ZY, Ma YT, Huang D, Liu F, Dong CL, et al. Identification of a CYP19 Gene Single-Nucleotide Polymorphism Associated with a Reduced Risk of Coronary Heart Disease. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016;20(1):2-10.
55. Yi K, Yang L, Lan Z, Xi M. The association between CYP19 polymorphism and endometriosis risk: a system review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;199:42-8.
56. Zhang XL, Zhang CW, Xu P, Liang FJ, Che YN, Xia YJ, et al. SNP rs2470152 in CYP19 is correlated to aromatase activity in Chinese polycystic ovary syndrome patients. *Mol Med Rep.* 2012;5(1):245-9.
57. Harada N, Ogawa H, Shozu M, Yamada K. Genetic studies to characterize the origin of the mutation in placental aromatase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1992;51(3):666-72.
58. Ludwikowski B, Heger S, Datz N, Richter-Unruh A, Gonzalez R. Aromatase deficiency: rare cause of virilization. *Eur J Pediatr Surg.* 2013;23(5):418-22.
59. Altmae S, Haller K, Peters M, Saare M, Hovatta O, Stavreus-Evers A, et al. Aromatase gene (CYP19A1) variants, female infertility and ovarian stimulation outcome: a preliminary report. *Reprod Biomed Online.* 2009;18(5):651-7.
60. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N. Association of genetic polymorphism of glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1, GSTP1) with bladder cancer susceptibility. *Urol Oncol.* 2013;31(7):1193-203.
61. Ramalhinho AC, Fonseca-Moutinho JA, Breitenfeld L. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 genotypes and breast cancer risk: a study in a Portuguese population. *Mol Cell Biochem.* 2011;355(1-2):265-71.
62. Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutat Res.* 2001;482(1-2):21-6.
63. Pettigrew NE, Colman RF. Heterodimers of glutathione S-transferase can form between isoenzyme classes pi and mu. *Arch Biochem Biophys.* 2001;396(2):225-30.
64. Wu B, Dong D. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci.* 2012;33(12):656-68.
65. Orlewski J, Orlewska E. Effects of genetic polymorphisms of glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) on the risk of diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(9):649-58.
66. Oakley A. Glutathione transferases: a structural perspective. *Drug Metab Rev.* 2011;43(2):138-51.
67. Yadav P, Chatterjee A, Bhattacharjee A. Identification of deleterious nsSNPs in alpha, mu, pi and theta class of GST family and their influence on protein structure. *Genom Data.* 2014;2:66-72.
68. Pemble SE, Wardle AF, Taylor JB. Glutathione S-transferase class Kappa: characterization by the cloning of rat mitochondrial GST and identification of a human homologue. *Biochem J.* 1996;319 (Pt 3):749-54.
69. Helzlsouer KJ, Selmin O, Huang HY, Strickland PT, Hoffman S, Alberg AJ, et al. Association between glutathione S-transferase M1, P1, and T1 genetic polymorphisms and development of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(7):512-8.

70. Pearson WR, Vorachek WR, Xu SJ, Berger R, Hart I, Vannais D, et al. Identification of class-mu glutathione transferase genes GSTM1-GSTM5 on human chromosome 1p13. *Am J Hum Genet.* 1993;53(1):220-33.
71. Sprenger R, Schlagenhauser R, Kerb R, Bruhn C, Brockmoller J, Roots I, et al. Characterization of the glutathione S-transferase GSTT1 deletion: discrimination of all genotypes by polymerase chain reaction indicates a trimodular genotype-phenotype correlation. *Pharmacogenetics.* 2000;10(6):557-65.
72. Naito M, Goto Y, Ishida Y, Nishio K, Kawai S, Hamajima N. Alternative genotyping method of GSTT1 null/present polymorphism. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6(6):873-7.
73. Parl FF. Glutathione S-transferase genotypes and cancer risk. *Cancer Lett.* 2005;221(2):123-9.
74. Mo Z, Gao Y, Cao Y, Gao F, Jian L. An updating meta-analysis of the GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and prostate cancer: a HuGE review. *Prostate.* 2009;69(6):662-88.
75. Masood N, Taseer B, Yasmin A. Association of GSTM1 and GSTT1 deletion with lung cancer development in Pakistani population. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):731-4.
76. Weich N, Ferri C, Moiraghi B, Bengio R, Giere I, Pavlovsky C, et al. GSTM1 and GSTP1, but not GSTT1 genetic polymorphisms are associated with chronic myeloid leukemia risk and treatment response. *Cancer Epidemiol.* 2016;44:16-21.
77. Qiu YH, Xu YL, Zhang WH. Effect of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 Ile105Val polymorphisms on susceptibility to gestational diabetes mellitus. *Genet Mol Res.* 2016;15(2).
78. Malik SS, Kazmi Z, Fatima I, Shabbir R, Perveen S, Masood N. Genetic Polymorphism of GSTM1 and GSTT1 and Risk of Prostatic Carcinoma - a Meta-analysis of 7,281 Prostate Cancer Cases and 9,082 Healthy Controls. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(5):2629-35.
79. Kadioglu E, Tacoy G, Ozcagli E, Okyay K, Akboga MK, Cengel A, et al. The role of oxidative DNA damage and GSTM1, GSTT1, and hOGG1 gene polymorphisms in coronary artery disease risk. *Anatol J Cardiol.* 2016.
80. Lu Y, Shi Y, Yin J, Huang Z. Are glutathione S-transferase polymorphisms (GSTM1, GSTT1) associated with primary open angle glaucoma? A meta-analysis. *Gene.* 2013;527(1):311-5.
81. Nair RR, Khanna A, Singh K. Association of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with early pregnancy loss in an Indian population and a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2013;26(4):313-22.
82. Salehi Z, Gholizadeh L, Vaziri H, Madani AH. Analysis of GSTM1, GSTT1, and CYP1A1 in idiopathic male infertility. *Reprod Sci.* 2012;19(1):81-5.
83. Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. The association of glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTM1, GSTT1, GSTP1) with idiopathic male infertility. *J Hum Genet.* 2010;55(9):565-70.
84. Hassani M, Saliminejad K, Heidarizadeh M, Kamali K, Memariani T, Khorram Khorshid HR. Association study of Glutathione S-Transferase polymorphisms and risk of endometriosis in an Iranian population. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016;14(4):241-6.
85. Kawai S, Nishio K, Nakamura S, Sekido Y, Niwa T, Hamajima N. Multiplex PCR with confronting two-pair primers for CYP1A1 Ile462Val, GSTM1, GSTT1, and NQO1 C609T. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2005;6(3):346-52.
86. Hamajima N, Saito T, Matsuo K, Kozaki K, Takahashi T, Tajima K. Polymerase chain reaction with confronting two-pair primers for polymorphism genotyping. *Jpn J Cancer Res.* 2000;91(9):865-8.
87. Hosseini E, Mehraein F, Shahhoseini M, Karimian L, Nikmard F, Ashrafi M, et al. Epigenetic alterations of CYP19A1 gene in Cumulus cells and its relevance to infertility in endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(8):1105-13.
88. Lazaros LA, Hatzi EG, Xita NV, Makrydimas GV, Kaponis AI, Takenaka A, et al. Aromatase (CYP19) gene variants influence ovarian response to standard gonadotrophin stimulation. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(2):203-9.
89. Babu KA, Rao KL, Kanakavalli MK, Suryanarayana VV, Deenadayal M, Singh L. CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism is associated with susceptibility to polycystic ovaries in South Indian women. *Reprod Biomed Online.* 2004;9(2):194-200.
90. Sarhanis P, Redman C, Perrett C, Brannigan K, Clayton RN, Hand P, et al. Epithelial ovarian cancer: influence of polymorphism at the glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 loci on p53 expression. *Br J Cancer.* 1996;74(11):1757-61.

Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Hospitalar

2.1 Introdução e Enquadramento Genérico

A componente de estágio respeitante a farmácia hospitalar, foi desenvolvida nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), Entidade Pública Empresarial (EPE), no período compreendido entre 26 de janeiro e 21 de março, tendo preferido um total de trezentas e vinte horas. Este espaço, assume-se como uma verdadeira pedra angular no que concerne à prestação de cuidados de saúde em ambiente hospitalar, sendo um dos locais onde o Farmacêutico pode exercer, caracteristicamente, a sua atividade profissional (1).

O espaço de saúde supra mencionado, apresenta um período de funcionamento compreendido entre as 9h00m e as 17h30m, de segunda a sexta-feira, sendo o intervalo de laboração, aos sábados, referente ao intervalo temporal das 9 às 13 horas.

O presente estágio foi pautado pela orientação atenta e personalizada da Dra. Sandra Queimado, responsável pela direção dos SFH supra mencionados, e cujo acompanhamento e partilha de conhecimentos se assumiu como uma constante ao longo do período em epígrafe, dádiva pela qual agradeço e que se perpetuará na vida profissional que desenvolverei.

2.1.1 Constituição e Distribuição Geográfica da ULSCB

A ULSCB mostra-se constituída por dez intervenientes principais:

- ✓ Hospital Amato Lusitano;
- ✓ Nove centros de saúde, pertencentes ao distrito de Castelo Branco.

Assume-se como ponto de particular relevância, o facto de o hospital integrante da ULS, local onde tive oportunidade de desenvolver a maior parte do estágio em análise, ser o principal interveniente deste sistema de gestão integrada de saúde, sendo por isso o espaço onde se encontram sediados os SFH, o que possibilita uma gestão mais coesa de todos os recursos disponíveis, permitindo uma visão holística de todo o processo coordenativo. Ao longo do estágio, foi-me ainda concedida a oportunidade de visitar e trabalhar diversas vezes num dos centros de saúde pertencentes ao referido modelo organizacional - Centro de Saúde de São Miguel - nomeadamente no que concerne à implementação de armazéns avançados (AA) detentores da nomenclatura LASA a qual visa, como referido em momento oportuno do presente documento, diminuir a ocorrência de erros promovidos pela coexistência espacial de medicamentos com fonética, ortografia ou apresentação semelhantes.

É da responsabilidade dos SFH, gerir e garantir a excelência inerente à medicação de toda a ULS, sendo alguns dispositivos médicos uma das valências igualmente abrangidas por estes.

Assim sendo, verifica-se uma aquisição centralizada dos produtos de saúde (medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos), momento após o qual se procede à divisão e distribuição da parcela correspondente a cada organismo integrante da ULS.

2.2 Serviços Farmacêuticos Hospitalares - Missão e Organização

Física

Os SFH da ULSCB, entidade dotada de autonomia técnica e científica (2), e cuja direção é assegurada pela Doutora Sandra Queimado (orientadora do estágio em epígrafe), cumprem de forma harmoniosa e regrada as recomendações constantes no Manual de Farmácia Hospitalar (1,3).

A eficácia e segurança da terapia medicamentosa, assume-se como um dos mandamentos honrado pelos serviços acima mencionados, motivo pelo qual todas as prescrições são meticulosamente validadas por um Farmacêutico, sendo este igualmente responsável pela respetiva revisão, numa etapa posterior, de uma percentagem da medicação solicitada e preparada. Outra das estratégias adotadas pela direção, consiste na utilização sistemática e abrangente de um *software* informático - Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM) - da autoria da *Glintt - Healthcare Solutions S.a.*, o qual tem como objetivo aumentar a produtividade e celeridade no local de trabalho, bem como reduzir a natural ocorrência de erros de índole humana, tendo o Hospital Amato Lusitano sido o primeiro, a nível nacional, a adotar a respetiva abordagem tecnológica.

No que concerne à organização física e espacial dos SFH supra mencionados, podemos destacar a existência de:

- ✓ Sala das Farmacêuticas - espaço devidamente munido com equipamento informático e bibliográfico, diariamente utilizado pelos recursos humanos alocados a esta área (sete Farmacêuticas). Verifica-se ainda o acondicionamento, neste espaço, de uma parcela bastante considerável da medicação dispensada em regime de ambulatório, bem como o cofre destinado ao armazenamento de psicotrópicos e/ou estupefacientes;
- ✓ Sala de Ambulatório - munida do equipamento informático conducente ao acesso às prescrições médicas e histórico do doente, bem como de um armário especificamente destinado ao armazenamento da medicação caracteristicamente integrante deste sistema de distribuição;
- ✓ Sala de Reembalamento - espaço onde a medicação é meticulosamente submetida a um novo processo de acondicionamento, em invólucros unidose, por forma a poder satisfazer as necessidades e pedidos provenientes dos diversos serviços clínicos;
- ✓ Sala de Preparação de Medicamentos Manipulados - equipada com uma vasta parafernália de equipamento laboratorial e reagentes necessários à preparação de

medicamentos manipulados, muitos dos quais destinados a uma utilização pediátrica, em virtude das particularidades inerentes à adesão à terapêutica e doses exigidas para este subtipo de população;

- ✓ Sala de Preparação de Citotóxicos - devidamente equipada com todo o material (designadamente, uma câmara de fluxo laminar) necessário à preparação deste tipo de medicação;
- ✓ Sala de Preparação de Estéreis - em fase de construção, não se encontrando em laboração;
- ✓ Armazém Central - constituído por cinco armários de gavetas deslizantes e quatro frigoríficos permanentemente monitorizados, no que concerne a parâmetros de temperatura e humidade. Verifica-se, neste espaço, o acondicionamento de produtos farmacêuticos, seguindo o princípio da ordem alfabética;
- ✓ Zona de Receção de Encomendas - contígua ao armazém central, o que facilita todo o processo organizacional;
- ✓ *Open-space* de Preparação e Conferência da Medicação - espaço caracteristicamente destinado aos Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), os quais garantem a preparação de parte da medicação, de acordo com os pedidos apresentados pelos clínicos e/ou enfermeiros;
- ✓ Sala da Direção - reservada à direção dos SFH, assume-se como o espaço de gestão por excelência, onde parte dos processos administrativos, de segurança e controlo de qualidade decorrem;
- ✓ Sala de Ensaio Clínicos - permanentemente controlada em termos de temperatura e humidade e munida de uma vasta biblioteca e espaço especificamente destinado ao acondicionamento da medicação/dispositivos em fase de testes clínicos;
- ✓ Biblioteca - ordenada por ordem alfabética e periodicamente atualizada com as publicações de maior pertinência e interesse para os recursos humanos integrantes da equipa de trabalho;
- ✓ Casa de banho.

Os SFH da ULSCB podem ainda ser divididos de acordo com uma componente funcional:

- ✓ Seleção e Aquisição;
- ✓ Receção;
- ✓ Armazenamento;
- ✓ Preparação e Controlo;
- ✓ Farmacotecnia;
- ✓ Distribuição;
- ✓ Documentação Informativa;
- ✓ Acompanhamento Clínico - Farmácia Clínica e Farmacovigilância.

Não obstante as funções referidas anteriormente, assume-se como aspeto digno de menção, o facto de os serviços em epígrafe deverem cumprir todas as recomendações emanadas pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) e Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), no que concerne às políticas de utilização racional e segura da medicação e dispositivos médicos. A direção deve ainda zelar pela estabilidade financeira da ULS e promover a veiculação de conhecimento, nomeadamente através da autorização de realização de estágios observacionais, profissionais ou curriculares (1,3), com o de base à presente análise crítica e descritiva.

2.3 Recursos Humanos

Os recursos humanos dos SFH anfitriões do presente estágio, caracterizam-se por uma forte componente de respeito interpessoal, tendo promovido uma integração harmoniosa e eficaz da minha pessoa na equipa de trabalho, aspeto pelo qual agradeço profundamente e que, por certo, pautará a conduta profissional que procurarei manter. Apraz-me mencionar a versatilidade, proatividade, atitude positiva e empreendedorismo como as características chave desta equipa, cuja constituição passo a apresentar de forma genérica:

- ✓ Oito Farmacêuticas;
- ✓ Quatro Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT);
- ✓ Quatro Administrativos;
- ✓ Quatro Auxiliares.

No que ao quadro farmacêutico diz respeito, considero pertinente referir o facto de cada uma destas profissionais ser responsável por um/dois serviço(s) do Hospital Amato Lusitano, apresentando-se duas exceções: a referente à Farmacêutica cuja atuação se foca nos nove centros de saúde integrantes da ULSCB, motivo pelo qual não lhe foi alocado nenhum dos serviços mencionados; e a responsável pela direção dos SFH, a qual assegura todos os processos e resultados inerentes aos mesmos. Devo ainda referir que o regime de prevenção - garantia de preparação e cedência dos produtos farmacêuticos e certos dispositivos médicos durante o período noturno - apresenta uma cadência de rotatividade por seis das Farmacêuticas integrantes dos recursos humanos.

Quanto à atuação dos TDTs, estes asseguram a preparação da medicação segundo os diferentes regimes de distribuição, processos de armazenamento, monitorização e reposição de *stocks*, prestando auxílio ao quadro farmacêutico, sempre que solicitado.

Relativamente aos Administrativos, estes garantem e executam uma parcela dos processos de índole burocrática, prestando um precioso auxílio na componente de gestão e aquisição de produtos de saúde, constituindo uma das ferramentas de controlo da componente financeira.

Os Auxiliares asseguram a harmonia, limpeza e organização de todo o espaço de trabalho, executando uma vasta gama de funções de natureza organizacional.

Os recursos humanos assumem-se como a chave conducente ao sucesso de toda e qualquer entidade empresarial, motivo pelo qual os seus direitos e bem-estar devem ser permanentemente defendidos juntos dos quadros administrativos. Apraz-me mencionar, com particular orgulho, que esta se afigura como uma das premissas de atuação da direção, cujo papel mediador em todos os processos é pautado pela defesa coesa e incessante da sua equipa de trabalho, conduta que por certo adotarei ao longo do meu percurso profissional.

2.4 Comissões Técnicas da ULSCB

A ULSCB cumpre a premissa de respeito e segurança para com os seus doentes, motivo pelo qual constituiu três comissões técnicas (4):

- ✓ Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT);
- ✓ Comissão da Qualidade (CQ);
- ✓ Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA).

A inclusão desta secção no presente estadio, prende-se com o facto de as comissões em epígrafe serem constituídas por equipas multidisciplinares, das quais o Farmacêutico faz parte integrante, enquanto elemento competente dos recursos humanos, com formação específica e direcionada para este tipo de atuação. As referidas entidades devem ser interpretadas como órgãos consultivos de cariz técnico-científico (4), as quais desempenham um papel fulcral no que concerne à utilização segura e racional do medicamento, defesa dos doentes e atuação em setores farmacológicos algo mais delicados.

2.4.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica

A CFT mostra-se constituída por um máximo de seis elementos, em regime de paridade, isto é, três Farmacêuticos e três Médicos (5). Quanto à seleção dos profissionais integrantes desta comissão, a classe farmacêutica é selecionada pela Doutora Sandra Queimado (diretora dos SFH), sendo os clínicos selecionados pela presidente da mesma.

A comissão em epígrafe apresenta uma parafernália de funções, conducente a uma harmonia plena de todos os serviços integrantes da ULS. Deste modo, a CFT é responsável pelo cumprimento de todas as normas deontológicas inerentes às abordagens terapêuticas prescritas, efetuar uma análise económica e de eficácia e respetivo parecer perante todos os regimes instituídos, promover e participar em eventuais correções dos esquemas terapêuticos prescritos, propor a inclusão ou exclusão de medicamentos no FHNM e redigir a lista de medicação de urgência, a qual deve existir em todos os serviços (5).

Ao longo do período de estágio supra mencionado, tive oportunidade de acompanhar todos os passos inerentes à preparação das reuniões da comissão em epígrafe, tendo-me sido solicitado um estudo referente aos mecanismos de ação, alternativas disponíveis na ULS e diferentes apresentações comerciais de dois princípios ativos: escitalopram e mirtazapina. O pedido em questão prendia-se com o facto de ter sido solicitada a aquisição dos mesmos, por parte um clínico integrante do serviço de psiquiatria.

2.4.2 Comissão da Qualidade

A existência da CQ prende-se com a premissa de melhoria contínua da qualidade dos cuidados de saúde prestados aos doentes da ULSCB, motivo pelo qual a equipa de trabalho é responsável pela redação e monitorização da implementação de protocolos de qualidade, promoção de auditorias internas de qualidade e eventuais submissões de candidaturas a sistemas de acreditação. Note-se que uma das Farmacêuticas pertencente aos recursos humanos, integra a equipa de trabalho em questão, assegurando assim todo o aconselhamento de índole farmacológica.

2.4.3 Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antimicrobianos

A resistência aos antibióticos assume-se como um dos pilares da discussão pública, sendo urgente tomar medidas conducentes a uma utilização segura e racional destas moléculas, motivo pelo qual foi criado o GCL-PPCIRA (6).

A comissão em questão, da qual faz parte o Farmacêutico, apresenta como linha principal de atuação, a realização de estudos alicerçados nas fontes de informação científica mais robustas, referentes à composição, segurança e práticas racionais de utilização de antissépticos, redação de normas de limpeza do espaço hospitalar e avaliação da inclusão de novos antibióticos em meio hospitalar, mediante análises regradas de eficácia, segurança e sustentabilidade económica. É ainda função do grupo de trabalho, partilhar as informações reunidas com todos os profissionais de saúde, garantindo a sua formação (6).

Ao longo do estágio referente à componente de farmácia hospitalar, foi-me solicitado que fizesse uma revisão dos registos de utilização de antibióticos ao longo do ano de 2015, com o intuito de me munir de um conhecimento estatístico e demográfico conducente a uma noção clara do impacto da utilização destas moléculas na comunidade. Tal facto, permitiu-me rever determinados conceitos teóricos já lecionados em ambiente académico e contactar, em ambiente real, com cenários amiúde divulgados junto dos meios de comunicação social, o que conduziu a uma consciencialização da atual conjuntura inerente às práticas de antibioterapia instituídas.

2.5 Processos de Aquisição

2.5.1 Abordagem Holística

A aquisição de medicamentos, dispositivos médicos e demais produtos farmacêuticos encontra-se envolta numa série de particularidades de índole legal e financeira, as quais são merecedoras da melhor atenção por parte do Farmacêutico Hospitalar. De notar que todos os procedimentos de aquisição devem apresentar como objetivo primordial, a garantia de uma farmacoterapia eficaz ao custo mais reduzido, sendo a segurança, eficácia e tolerabilidade dos regimes instituídos a principal premissa de atuação.

A aquisição dos produtos supra mencionados pela ULSCB, preconiza uma simbiose plena entre a direção dos Serviços Farmacêuticos (SF) e o Serviço de Aprovisionamento (SA), sendo este último sistematicamente responsável pela avaliação de todos os pedidos e, em caso de aval positivo, aquisição dos bens pretendidos.

Classifico como ponto de fulcral menção, o facto de a maioria das aquisições em epígrafe contemplar produtos constantes no FHNM, sendo que sempre que determinada abordagem farmacológica preconize moléculas não constantes na referida publicação, deve ser emitida uma adenda à mesma, por forma a que se possa proceder a uma avaliação e, em última instância, atualização.

No que concerne à aquisição de produtos pela ULSCB, a premissa de gestão integrada e balanceada dos recursos financeiros apresenta-se como um imperativo, motivo pelo qual a articulação entre os SF e o SA é essencial. Tal como referido anteriormente, todos os *stocks* de produtos são controlados informaticamente, o que permite uma monitorização constante e em tempo real dos consumos da ULS, não obstante a confirmação física levada a cabo por uma das Farmacêuticas. Note-se que cada produto apresenta, pré-definindo, um *stock* mínimo que deve figurar nas instalações, valor abaixo do qual (ponto de encomenda) deve ser emitido um pedido de compra. A par da referida metodologia, o *software* informático utilizado traça ainda um gráfico de consumos mensais, a partir do qual é sugerida a aquisição de determinados produtos cujo consumo se tenha justificado no último mês.

Uma vez apresentada a listagem, mediante extração informática ou sugestão física pessoal, com todos os pedidos de compra referentes aos produtos a adquirir por parte do SFH, a mesma é meticolosamente revista pela direção dos mesmos, sendo que em caso de aprovação, estes são encaminhados para o SA. De seguida, verifica-se uma revisão de todos os pedidos, os quais se fazem sistematicamente acompanhar de uma justificação custo-benefício para o doente/instituição, sendo que apenas em caso de aprovação se verifica a emissão de uma nota formal de encomenda ao fornecedor, bem como um número de compromisso (cuja atribuição é da responsabilidade dos serviços de gestão financeira). Note-se que, consoante o montante implicado, a autorização final de aquisição pode ser emanada pelo Serviço de Aprovisionamento ou pelo Conselho de Administração (CA).

É importante ressaltar que todos os procedimentos de aquisição contemplam ainda um relatório anual de consumos, redigido pela direção dos SFH, o qual apresenta detalhadamente todos os produtos e respetivas quantidades utilizadas no ano transato, justificação estatística essa que fundamenta os pedidos de compra e linha de atuação para o novo ano. O documento em questão, é dirigido e analisado pelo CA, o qual deve aprovar o plano proposto para o novo ano.

Perante a abordagem genérica apresentada, importa mencionar que o sucesso deste processo de aquisição pública depende de uma articulação plena e frutífera entre uma vasta equipa de profissionais, onde a multidisciplinariedade e o profissionalismo se assumem como as expressões de ordem, existindo uma vasta gama de critérios de seleção e aquisição, consoante os produtos implicados, como apresentado de seguida. Ao longo do período de estágio, tive oportunidade de assistir e participar na cadeia de acontecimentos supra mencionada, o que me permitiu adquirir uma visão integrada de todo o processo e consolidar a noção e importância das capacidades de gestão, fulcrais a uma atuação de excelência por parte do Farmacêutico. Numa sociedade onde os principais indicadores são de origem financeira, devemos centrar a nossa atuação na segurança e efetividade das terapêuticas instituídas, procurando sempre o estabelecimento de acordos economicamente rentáveis para a instituição/empresa que representamos.

2.5.2 Produtos Integrantes do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde

Como membro integrante do setor público, a maioria dos processos de aquisição levados a cabo pela ULSCB, segue um protocolo centralizado e estabelecido pelo Ministério da Saúde, o qual tem como objetivo facilitar a aquisição de produtos pelos organismos públicos, promover a transparência e reduzir o tempo de espera para obtenção dos mesmos. Deste modo, verifica-se a existência de um catálogo de aquisição, sob a alçada da Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS) e emanado pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). De notar que o referido catálogo, apresenta os fornecedores com a melhor relação custo-benefício para cada produto pretendido, devendo a aquisição desse mesmo item ser celebrada junto do fornecedor sugerido pelo Ministério.

No período que compreendeu o estágio em análise, tive oportunidade participar em diversos processos de aquisição tendo por base o catálogo supra mencionado, bem como proceder à avaliação e impacto legal e funcional de diversas normas emanadas pelos SPMS, as quais implicam um ajuste e atuação imediata por parte das SFH, o que me permitiu fomentar a capacidade de gestão, essencial ao mercado farmacêutico, bem como um espírito crítico perante a atual conjuntura económica e respetivas implicações éticas e legais.

2.5.3 Produtos Não Integrantes do Catálogo de Aproveitamento Público de Saúde

Numa situação em que as necessidades de aquisição contemplem produtos externos ao catálogo referido anteriormente, a direção dos SF pode adotar duas estratégias igualmente válidas: concursos públicos e ajuste direto. Note-se que, independentemente da metodologia adotada, este cenário envolve a aplicação de critérios próprios e definidos pela instituição, dos quais podem ser destacados a existência de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) associada ao produto, desempenho prévio do fornecedor, licença de fabrico, condições de armazenamento exigidas, preço, dimensão e apresentação do acondicionamento secundário, entre outros. Não obstante a panóplia de critérios que podem fazer parte do processo de aquisição, todos eles devem constar no caderno de encargos, intimamente subjacente a esta estratégia de aquisição.

No que diz respeito aos concursos públicos, estes envolvem caracteristicamente valores monetários de aquisição algo elevados, o que justifica esta solicitação mais abrangente. A metodologia de ajuste direto, prevê a possibilidade de convite, por parte da ULS, a um ou mais fornecedores, devendo o número total ser genericamente diminuto, por forma a que estes possam apresentar a sua proposta direta, a qual é passível de ser negociada entre os dois intervenientes, nas mais diversas valências que caracterizam o processo de compra de produtos farmacêuticos ou dispositivos médicos.

2.5.4 Solicitação de Empréstimo a Organismos Públicos de Saúde

Em situação de falência de *stocks*, situação perfeitamente natural dada a natureza de atuação dos diversos membros integrantes do Serviço Nacional de Saúde (SNS), é comum recorrer a solicitações de empréstimo por parte dos hospitais envolventes. Note-se que esta atuação preconiza, sistematicamente, o envio de um pedido detalhado e devidamente justificado, via eletrónica, momento após o qual se procede ao registo correspondente e agendamento do processo de devolução do(s) produto(s).

A realidade mencionada assume-se como uma mais-valia em situação de urgência, onde os doentes necessitam de determinadas abordagens farmacológicas indisponíveis na instituição e cuja obtenção pelo fornecedor não seria passível de obtenção em tempo útil. Esta conduta de atuação, preconiza a verdadeira essência dos cuidados de saúde, onde a primazia pelo bem-estar do doente se assume como a força motriz de atuação. Durante a minha passagem pela ULSCB, tive oportunidade de participar, muito pontualmente, no referido processo, o que me permitiu adquirir uma visão mais abrangente e fundamentada das diferentes formas de atuação, sobretudo as passíveis de ser utilizadas em situações de urgência.

2.5.5 Aquisição junto das Farmácias Comunitárias

A compra de produtos a farmácias comunitárias, apresenta-se como um processo característico de situações como a anteriormente apresentada: falência de *stocks* num cenário crítico.

O fluxograma de acontecimentos preconiza o contacto com a farmácia em questão, sendo que em caso de disponibilidade do(s) produto(s) pretendido(s), é solicitado a um motorista da ULS que se dirija ao local, por forma a suprimir a necessidade de medicação. De notar que toda a componente financeira, é gerida mediante uma articulação plena entre os serviços financeiros das duas entidades envolvidas.

Ao longo do estágio de base ao presente documento, foi-me concedida autorização para efetuar diversos pedidos desta natureza. Tal facto, permitiu-me contactar desde logo com diferentes realidades e contextos onde o Farmacêutico exerce a sua atividade profissional, bem como fomentar a importância do trabalho em equipa e de um espírito de interajuda.

2.5.6 Cenários Especiais de Aquisição

2.5.6.1 Medicamentos que necessitam de Autorização de Utilização Excecional

Uma das realidades patentes no atual SNS, contempla a necessidade de utilização de medicamentos que carecem de uma série de particularidades regulamentares e legais conducentes à sua utilização - a amiúde conhecida Autorização de Utilização Excecional (AUE).

O pedido de AUE pode ser justificado, designadamente, pela inexistência, em Portugal, de AIM para o respetivo medicamento. Note-se ainda que o referido pedido decorre apenas em cenários onde não seja possível a substituição da abordagem farmacológica por medicamentos equivalentes ou em situações onde não exista uma alternativa legalmente aceite e aprovada.

Os pedidos de AUE (Anexo 2.1) são sistematicamente dirigidos à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), após autorização do CA, sendo da responsabilidade do diretor clínico do hospital assegurar a veracidade dos factos implicados no processo.

Ao longo do estágio na ULSCB, foi-me concedido o singular privilégio de participar na elaboração de um pedido de AUE, destinado à possibilidade de utilização do fármaco erlotinib, caracteristicamente prescrito em neoplasias pancreáticas, porém agora solicitado para administração em casos de Cancro do Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP). Durante o referido período, foi-me igualmente dirigido o pedido de organização de um *dossier* referente a todos os pedidos de AUE, e respetivas respostas emanadas pela autoridade reguladora (INFARMED), referentes ao presente ano. Com estas tarefas, adquiri uma noção clara de todo o fluxograma conducente à obtenção de AUEs em Portugal, bem como os

requisitos legais subjacentes a todo o processo, tendo igualmente fomentado um espírito crítico e olhar atento perante as terapêuticas farmacológicas comumente instituídas.

2.5.6.2 Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Os medicamentos pertencentes à classe de estupefacientes e/ou psicotrópicos, encontram-se sujeitos a um circuito especial de aquisição, controlo e dispensa.

Note-se que existe uma listagem específica, onde figuram todos os medicamentos pertencentes aos grupos em epígrafe, redigida e publicada pelo INFARMED, sendo que a aquisição de qualquer um desses itens envolve um pedido de autorização, por parte dos SFH, à entidade reguladora.

No que concerne ao processo de aquisição propriamente dito, este decorre de forma muito semelhante aos demais produtos farmacêuticos, com a particularidade de obrigação dos pedidos serem sempre validados pelo diretor dos SF e de se fazerem acompanhar de um formulário de requisição - Anexo VII - como legalmente exigido pela Portaria n.º 981/98, de 8 de junho (Anexo 2.2), o qual se assume como uma constante ao longo de todo o processo, devendo este ser devolvido aos SF no ato de entrega, devidamente rubricado pelo fornecedor.

Assume-se ainda como ponto de particular destaque, o facto de todo e qualquer medicamento estupefaciente dispensado pela farmácia hospitalar dever ser acompanhado por um documento constante na Portaria n.º 981/98, de 8 de junho - Anexo X (Anexo 2.3) - o qual é alvo de uma monitorização acérrima. Neste documento, devem constar as assinaturas do Médico prescriptor, do Farmacêutico responsável pela cedência, operador encarregue do trajeto do medicamento e profissional de saúde responsável pela administração.

Durante a minha passagem pelos SFH em questão, tive oportunidade de acompanhar todos os processos apresentados, devendo referir que foi solicitada a minha melhor atenção para a importância de o Farmacêutico cumprir toda esta cadência legal, em virtude de promover a segurança do doente e de todas as implicações legais subjacentes. Pude ainda conferir os pedidos de medicação estupefaciente, sempre devidamente acompanhado pela diretora dos SFH, o que permitiu uma potenciação da autoconfiança e sentido de responsabilidade.

2.6 Receção e Verificação dos Produtos Adquiridos

O processo de aquisição de produtos farmacêuticos e/ou dispositivos médicos, culmina com a sua receção na ULSCB, momento merecedor de particular atenção por parte do TDT e Auxiliar, responsáveis por esta etapa.

Em virtude da amíúde diversidade de produtos adquiridos, é indispensável uma verificação regrada da correspondência entre os itens solicitados e os efetivamente entregues, motivo pelo qual se inicia esta etapa com a verificação genérica de todas as características

qualitativas e quantitativas da encomenda rececionada. De seguida, deve-se constatar uma correspondência absoluta entre a guia de remessa e a nota de encomenda inicial, momento após o qual o TDT deve assinar a nota de entrega, sendo o duplicado confiado ao transportador, por forma a encaminhar o referido documento de volta ao fornecedor.

Uma vez concluída a sequência de eventos constante no parágrafo anterior, é chegado o momento de conferir todas as especificações técnicas legalmente exigidas (correspondência com os requisitos mínimos constantes na Farmacopeia Portuguesa e/ou Europeia), sendo efetuado um registo de toda a documentação anexa a cada encomenda.

Depois de conferidas todas as particularidades atrás mencionadas, deve ser efetuado o registo de entrada do(s) produto(s) farmacêutico(s)/dispositivo(s) médico(s) na instituição, mediante utilização do *software* informático SGICM, sendo igualmente efetuado um duplicado do referido registo, em suporte físico, constituindo este uma cópia de segurança em caso de falência informática. Em última instância, o documento original da guia de remessa deve ser encaminhado para o SA.

Assume-se como aspeto de particular enfoque, a receção de hemoderivados, meticulosamente efetuada por uma Farmacêutica, onde é realizada uma conferência de todos os boletins de análise e certificados de aprovação, emitidos pelo INFARMED, os quais devem ser arquivados e mantidos na instituição.

A etapa de receção e verificação dos produtos solicitados, foi por mim executada diversas vezes, sempre sob a supervisão atenta de um TDT, onde me foi permitido liderar e efetuar a receção e registo de diversas encomendas, aspeto conducente à aquisição de uma visão abrangente de todo o processo, bem como a noção da importância de um registo coeso e devidamente organizado, sempre com uma perspetiva de segurança dos doentes e integridade da componente financeira, fulcral ao equilíbrio de todo e qualquer serviço de saúde. No que à receção e registo de hemoderivados diz respeito, foi-me ainda concedida autorização para auxiliar na conferência de lotes e subsequente registo, etapa após a qual senti necessidade de rever as características farmacológicas, indicações terapêuticas e posologias inerentes a estas moléculas.

2.7 Armazenamento

A etapa de armazenamento dos produtos adquiridos e meticulosamente rececionados e conferidos, assume-se como uma das mais importantes no que diz respeito à segurança e efetividade das terapêuticas farmacológicas instituídas em ambiente hospitalar, uma vez que dadas as características físico-químicas das moléculas, estas carecem de condições especiais de armazenamento, as quais variam de fármaco para fármaco.

Podemos destacar a existência de condições genéricas, essenciais em todos os locais onde se procede ao armazenamento de medicamentos, dispositivos médicos e demais produtos farmacêuticos:

- ✓ Temperatura máxima: 25° C (1,3);
- ✓ Humidade relativamente: consistentemente inferior a 60% (1,3);
- ✓ Mecanismos de proteção contra a incidência de luz solar direta (1,3).

Os SFH da ULSCB reservam uma porção considerável do seu espaço físico para o armazenamento dos produtos adquiridos. Tal como referido anteriormente, verifica-se a existência de um armazém amplo - armazém central - o qual se encontra munido com cinco armários de gavetas deslizantes, onde os produtos são organizados por ordem alfabética da denominação comum internacional (DCI) e por forma farmacêutica. Os serviços em questão, adotam a célebre metodologia britânica, onde os primeiros produtos a expirar, em termos de prazo de validade, são os primeiros a ser dispensados (*“first expire-first out”*). Note-se, contudo, que todos os colírios, suplementos alimentares, antibióticos cujo acondicionamento secundário seja de dimensões avultadas e moléculas contracetivas encontram-se no último conjunto de gavetas deslizantes, mantendo-se uma organização por ordem alfabética.

O armazém central mostra-se ainda constituído por um conjunto de quatro frigoríficos, permanentemente controlados em termos de temperatura e humidade e sincronizados com um sistema de alarme sonoro e eletrónico, onde são armazenados os medicamentos que careçam de frio por forma a manterem as suas características físico-químicas e, conseqüentemente, o efeito terapêutico preconizado.

Não obstante este acondicionamento centralizado, importa ressaltar certas exceções, como é o caso dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), os quais se encontram devidamente encerrados num cofre, localizado na sala das Farmacêuticas, ao qual somente este quadro tem acesso, por questões de gestão e segurança.

Quanto às matérias-primas utilizadas na farmacotecnia, estas encontram-se ordenadas por ordem alfabética em dois armários, situados na sala destinada à preparação de medicamentos manipulados, por forma a facilitar o seu acesso por parte do operador responsável pela preparação.

No que concerne a produtos desinfetantes e antissépticos, os cuidados são claramente redobrados, uma vez que se encontram armazenados numa sala própria, reservada para o efeito, completamente privada de luz natural.

Os dispositivos médicos são armazenados em espaço próprio (sala individualizada), mantendo-se o princípio da ordem alfabética.

Quanto aos medicamentos citotóxicos, verifica-se a existência de dois locais destinados ao seu armazenamento: um armário, localizado na sala de distribuição em dose unitária (*open-space*), o qual se encontra permanentemente encerrado por uma fechadura, sendo concedido acesso apenas às Farmacêuticas; as moléculas que careçam de frio para efeitos de estabilidade, encontram-se devidamente acondicionadas num frigorífico especificamente destinado para o efeito.

As moléculas hemoderivadas apresentam, dada a sua natureza e utilização peculiares, tal como referido anteriormente, um armazenamento igualmente destinto: verifica-se a existência de outro armário, também na sala de distribuição em dose unitária, igualmente encerrado mediante fechadura, estando o acesso reservado às Farmacêuticas integrantes da equipa de trabalho.

Os medicamentos utilizados em ensaios clínicos encontram-se encerrados na sala destinada a este tipo de investigação, verificando-se um cuidado particular na sua identificação e separação por ensaio, por forma a que se mantenha o controlo e segurança de todos os estudos.

Referindo os medicamentos dispensados em regime de ambulatório, estes encontram-se tradicionalmente armazenados próximo da área de atendimento, num armário reservado para o efeito. Contíguo a essa zona, verifica-se a existência de um frigorífico destinado ao acondicionamento de medicamentos biológicos (ex. etanercept e adalimumab). As epoiéticas, comumente dispensados segundo o referido regime de distribuição, encontram-se armazenadas, por uma questão de espaço, num dos frigoríficos do armazém central. Também na sala das Farmacêuticas, figuram dois armários destinados ao armazenamento, por ordem alfabética, de medicamentos dispensados em regime de ambulatório.

Durante o período de estágio, pude participar no armazenamento de uma grande parcela dos medicamentos dispensados pelos SFH da ULSCB, o que me permitiu desenvolver e consolidar um espírito regrado de orientação e gestão de tempo, competências fulcrais a uma atuação de excelência e ao sucesso da prática farmacêutica. Foram-me ainda veiculadas todas as informações respeitantes a eventuais condições especiais de armazenamento inerentes a certas moléculas, como as que devem ser armazenadas a baixas temperaturas, bem como os circuitos especiais de armazenamento (citotóxicos, estupefacientes, psicotrópicos, hemoderivados e medicamentos utilizados em ensaios clínicos).

2.8 Farmacotecnia

A farmacotecnia contempla o campo do conhecimento farmacêutico intimamente associado à preparação individualizada e personalizada de medicamentos, respeitando consistentemente as Boas Práticas e todos os requisitos legais vigentes. Note-se que, com o advento da ciência

e uma transição do campo farmacológico para a era industrializada, a farmacotecnia tem vindo a assumir uma expressão cada vez mais diminuta, uma vez que a esmagadora percentagem dos medicamentos dispensados pelos SFH apresentam uma origem industrial, sendo completamente sintetizados e acondicionados pelos laboratórios responsáveis pela sua produção. Contudo, continua a verificar-se uma necessidade permanente de personalizar determinadas terapêuticas, como é o caso de certos medicamentos destinados a uma utilização pediátrica ou até mesmo moléculas citotóxicas com uma dosagem e regime posológico muito específicos.

Seguem-se as diferentes áreas da farmacotecnia, contempladas pelos SFH da ULSCB, as quais me foram pormenorizadamente apresentadas e onde tive oportunidade de aplicar os conceitos teóricos e práticos lecionados em ambiente académico.

2.8.1 Manipulação Galénica Não Estéril

A manipulação galénica não estéril, tarefa exclusivamente desempenhada por uma das Farmacêuticas integrantes dos recursos humanos numa sala especificamente reservada para o efeito, assume-se como a área da farmacotecnia com maior expressão nos SF em questão, a qual se inicia sistematicamente com uma prescrição médica e visa, comumente promover um ajuste da dose ao doente ou a adesão à terapêutica, sobretudo no que concerne a uma utilização pediátrica.

Uma vez validada a prescrição médica, tem início o processo de preparação do manipulado, mediante impressão da respetiva Ficha de Preparação, onde figuram todas as matérias-primas e passos (sistematicamente rubricados pelo operador) que devem ser executados. Assume-se como aspeto de singular relevância, o facto de o presente documento ser arquivado juntamente com uma cópia do rótulo, a qual deve conter clara e explicitamente as informações de DCI, quantidade dispensada, prazo de validade, forma farmacêutica, dosagem, número de lote e serviço a que se destina/nome do doente.

Ao longo da minha passagem pela ULS em epígrafe, tive oportunidade de preparar:

- ✓ Concentrado de parabenos;
- ✓ Gel de metilcelulose a 1%;
- ✓ Solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V);
- ✓ Xarope simples;
- ✓ Veículo para preparação de suspensões orais isento de açúcar.

2.8.2 Manipulação Galénica Estéril

A presente área da manipulação galénica, encontra-se envolta numa série de particularidades e exigências conducentes à máxima segurança dos medicamentos preparados, verificando-se uma tentativa constante de evicção da contaminação microbiana. Deste modo, todas as operações são realizadas em salas de preparação estéreis, com passagem prévia obrigatória

por antecâmaras, sendo que todos os operadores se devem equipar com bata, luvas, touca, botas, máscara e óculos especificamente desenvolvidos para o efeito (1,7).

2.8.2.1 Nutrição Parentérica

A preparação deste tipo de nutrição inicia-se pela validação da prescrição por uma Farmacêutica, sendo que por constrangimentos inerentes ao número de Farmacêuticas pertencentes aos recursos humanos, esta tarefa é desempenhada por Enfermeiros, motivo pelo qual não me foi possível acompanhar o processo. Contudo, foram-me explicados os diferentes regimes de nutrição parentérica, bem como a variedade de dietas existentes e as particularidades e indicações inerentes a cada um delas.

2.8.2.2 Medicamentos Citotóxicos

A área em epígrafe assumiu-se como uma das de maior interesse, pela minha pessoa, ao longo do período de estágio, tendo-me sido concedido o privilégio de participar na reconstituição de uma solução de mitomicina para uso oftálmico, na vertente de dupla verificação, passo obrigatório na preparação deste tipo de medicamentos.

A produção de medicamentos citotóxicos decorre, em ambiente hospitalar, na sala de citotóxicos, dividida em três secções: sala exterior, antecâmara e sala da câmara de fluxo laminar. Note-se que a pressão característica desta última é positiva (porém negativa em relação à anterior), por forma a reduzir o risco de contaminações, sendo o ar permanente filtrado (7). Apraz-me ainda referir que se verifica a existência, no referido espaço, de um *kit* de contenção de derrames.

O procedimento preconizado para preparações desta natureza, contempla a presença permanente de três profissionais de saúde no espaço de preparação: dois na sala equipada com a câmara de fluxo laminar e um terceiro (Farmacêutico) no exterior, com a função de fornecer todos os materiais, previamente desinfetados com álcool a 70%.

Uma vez concluída a preparação, todo o material utilizado é sistematicamente descartado, sendo que após conferência do processo, o medicamento citotóxico é acondicionado, protegido e encerrado num contentor estanque, sendo encaminhado para o serviço responsável pela requisição. Constata-se, uma vez mais, o arquivo do registo referente à preparação, com todos os passos executados, bem como com os operadores presentes e quantidade dispensada.

2.9 Reembalamento

A etapa de reembalamento não integra o circuito de todos os medicamentos que dão entrada nos SFH da ULSCB, sendo caracterizada pela concessão de um novo acondicionamento, em dose unitária, ao medicamento em causa.

A referida metodologia aplica-se sempre que é necessária uma dispensa, em dose unitária, de medicamentos que por génese de laboratório não a exibem ou sempre que a apresentação no referido modelo não inclua toda a informação essencial à etapa de distribuição (indicação indubitável do fármaco/nome comercial, dosagem, lote e data de validade).

Tal como referido em instâncias iniciais do presente documento, este processo decorre em espaço especificamente destinado para o efeito - sala de reembalagem - onde os medicamentos são embalados em dose unitária, com recurso a material que garante a sua proteção, integridade, segurança, higiene e manutenção da estabilidade e propriedades físico-químicas conducentes ao efeito terapêutico pretendido. Todo o processo, realizado por um TDT com formação específica na área, decorre com recurso a um equipamento denominado *Auto-Print Unit Dose Systems - Medical Package Inc*, momento após o qual se verifica a validação e libertação da medicação por parte de uma das Farmacêuticas.

Durante a sequência de acontecimentos podem surgir duas situações: a necessidade ou não de remover o medicamento do seu acondicionamento primário - *blister*. No primeiro caso, verifica-se apenas a preparação e aplicação automática dos rótulos, nos quais deve constar a informação supra mencionada sendo que, nesta situação, deve ser mantida a validade preconizada pelo laboratório responsável pela comercialização. Sempre que haja necessidade de remover o medicamento do respetivo *blister*, para efeitos de reembalagem simples ou fracionamento seguido de reembalagem, as unidades devem ser posicionadas em local específico do equipamento *Auto-Print Unit Dose Systems - Medical Package Inc* e os rótulos elaborados, sendo comum atribuir a validade máxima de um ano (extuando-se os casos onde o laboratório presente, à partida, uma data de validade inferior, a qual deve ser mantida durante o processo de reembalamento), momento após o qual se verifica a sequência de eventos característica desta etapa.

Ao longo do estágio de base ao presente relatório, acompanhei e executei diversas vezes as operações acima descritas, tendo igualmente participado na validação de dois lotes de medicamentos. Através destas ações, foi possível inteirar-me de uma realidade claramente dispar daquelas com que havia já contactado, tendo apreendido novos conceitos teóricos e práticos subjacentes ao regime legal do medicamento e procedimentos de segurança adotados.

2.10 Ensaios Clínicos

Os SF onde tive a honrosa oportunidade de realizar a componente de estágio em farmácia hospitalar, encontram-se devidamente preparados para a realização de ensaios clínicos, tendo já liderado a execução de diversos. Verifica-se a existência, tal como referido anteriormente, de uma sala especificamente destinada para o efeito, munida de um armário devidamente segmentado e organizado por ordem alfabética, o qual possibilita albergar, em

simultâneo, diversos ensaios clínicos. Note-se que o referido espaço se encontra em constante monitorização dos parâmetros de temperatura e humidade, com recurso a um termohigrómetro, o qual se exhibe sincronização com um sistema informático de alerta, caso se registem valores considerados desviantes.

Os ensaios clínicos apresentam como força motriz à sua realização, a criação de conhecimento, exibindo uma perspetiva constante de avanço farmacológico e benefício para o doente, onde se procura determinar ou esclarecer efeitos farmacológicos, farmacocinéticos, farmacodinâmicos, parâmetros de toxicidade, segurança ou efetividade.

Na ULSCB, os ensaios clínicos são assegurados pela participação ativa de uma Farmacêutica, a qual garante todo o circuito, legalidade e segurança dos medicamentos experimentais dentro da instituição. Uma das características da atuação da referida profissional, assenta no sigilo e confidencialidade, uma vez que esta é a única que se deve encontrar absolutamente ciente de todos os passos e progresso do ensaio, sendo-lhe negada autorização de menção de qualquer aspeto com os demais profissionais de saúde, doentes ou familiares.

O processo de realização de um ensaio clínico em ambiente hospitalar, tem início com a submissão do pedido de autorização por parte do promotor (entidade encarregue pela promoção do ensaio clínico, não sendo forçosamente o laboratório responsável pela formulação do medicamento), mediante apresentação de um *dossier* detalhado com toda a documentação científica e objetivos preconizados para a investigação, junto do INFARMED. Em caso de aval positivo, é função do promotor pesquisar e visitar potenciais candidatos a conduzir o ensaio pretendido, sendo que perante interesse e reunião de todas as condições necessárias, o protocolo de investigação deve ser submetido ao CA, o qual é responsável pela aprovação ou rejeição do mesmo. Uma vez aceite a realização do ensaio clínico solicitado, é emitido um documento comprovativo, o qual é dirigido aos SFH, por forma a que toda uma série de visitas e reuniões explicativas possa decorrer.

Numa situação em que todas as condições sejam reunidas, como frequentemente constatado na ULSCB, o ensaio clínico pode iniciar-se, verificando-se a receção e registo correspondente da medicação envolvida, devendo para o efeito ser preenchido, pela Farmacêutica responsável, o “Formulário de Receção da Medicação”. O ato de dispensa é única e exclusivamente assegurado por esta profissional, após conferência da terapêutica instituída e quantidade a dispensar, sendo preenchido o “Formulário de Dispensa do Medicamento Experimental”.

Assume-se ainda como responsabilidade da Farmacêutica supra mencionada, o cálculo da taxa de adesão à terapêutica, o qual é feito por comparação do número de embalagens vazias/excedentes, entregues pelo(s) doente(s) nos SF, com o número inicialmente dispensado. Note-se que o cálculo é efetuado e registado em impresso próprio - “Formulário de Contabilização do Medicamento Experimental”.

Uma vez findo o ensaio clínico, verifica-se a recolha da medicação excedente por parte do promotor, bem como uma verificação de toda a documentação e aspetos legais inerentes aos processo, devendo o registo referente à respetiva atividade de investigação ser arquivado por um período igual ou superior a 15 anos. De notar que todo este fluxograma preconiza uma salvaguarda, tanto para a Farmacêutica responsável, como para o promotor e laboratório envolvidos.

Durante o estágio realizado, decorreu uma reunião entre um promotor potencialmente interessado em desenvolver um ensaio clínico e a profissional supra mencionada, sendo que em virtude do conteúdo sigiloso da mesma, não me foi possível estar presente ou inteirar-me da natureza dos factos abordados. Contudo, tive oportunidade de receber uma formação personalizada na área em epígrafe, tendo-se verificado um esclarecimento imediato e eficaz de toda e qualquer questão.

2.11 Sistemas de Distribuição

A distribuição de medicamentos assume-se como uma das etapas mais importantes, a qual condiciona em grande medida o sucesso das intervenções farmacológicas. Neste contexto, importa referir que a função em epígrafe, assegurada pelos SF, se inicia sistematicamente com a validação da medicação solicitada, momento após o qual podem ser seleccionados diferentes modelos, como apresentado de seguida.

2.11.1 Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

O sistema de distribuição individual diária em dose unitária (SDIDDU), preconiza o fornecimento de toda a medicação instituída nos diversos serviços de internamento do hospital, por um período de 24 horas. Esta abordagem prevê, assim, que todos os medicamentos se encontrem devidamente identificados, referindo especificamente o doente a que se destinam. De notar que este é o sistema de distribuição onde a secção de reembalamento apresenta uma contribuição mais evidente, em virtude da necessidade de dispensa da medicação, devidamente identificada, em dose unitária.

A preparação dos módulos de medicação, os quais se encontram devidamente compartimentados, o que possibilita a organização individualizada por serviço e doente, é realizada por um TDT, sendo sistematicamente conferida pela Farmacêutica responsável pelo serviço em questão.

A metodologia em epígrafe recorre ao equipamento informático semiautomático *Kardex*, o qual possibilita uma melhor gestão do tempo por parte dos recursos humanos (Anexo 2.4).

Note-se que o referido modelo não se aplica, por uma questão de mudança constante das terapêuticas farmacológicas prescritas, aos serviços de diálise, bloco operatório central e Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP).

Uma vez concluída a preparação dos módulos de medicação, de acordo com o respetivo mapa de distribuição, cada Farmacêutica procede à verificação de 10% da medicação preparada no âmbito do serviço que representa, por forma a evitar potenciais erros. Ao longo do período de estágio, tive oportunidade de participar no carregamento do *Kardex*, preparação dos módulos supra indicados e efetuar, sob supervisão, a revisão da medicação, o que me permitiu consolidar todo o fluxograma inerente ao processo.

2.11.2 Distribuição Clássica ou Tradicional

Esta metodologia, a qual se encontra na génese dos sistemas de distribuição hospitalar, visa munir os diferentes serviços clínicos de *stocks* mínimos de medicação e outros produtos farmacêuticos, os quais devem existir em cenários de urgência, por forma a socorrer prontamente os doentes. A listagem de medicação mínima é definida mediante uma articulação plena entre o Enfermeiro-chefe de cada serviço, respetivos Médicos e uma Farmacêutica.

O fluxograma de ação preconiza a submissão do pedido, emitido pelo Enfermeiro-chefe, o qual é analisado e validado por uma Farmacêutica, momento após o qual o TDT prepara a medicação aprovada. De seguida, um Auxiliar é responsável pela entrega da medicação ao serviço requisitor.

2.11.3 Distribuição por *Pyxis*

Esta assume-se como uma das metodologias mais vanguardista, a qual segue o princípio de reposição de *stocks* por níveis automatizado. Este equipamento armazena medicação, em níveis pré-estabelecidos, estando presente nos serviços de diálise e UCIP, em virtude das suas necessidades especiais.

O *Pyxis* encontra-se permanentemente sincronizado com um terminal informático, presente na sala das Farmacêuticas, o que possibilita uma monitorização constante dos *stocks* e a informação, em tempo real, do momento em que a reposição é necessária. Note-se que o acesso a este equipamento de distribuição semi automatizado permite o acesso apenas a pessoal autorizado, uma vez que é necessária uma leitura digital, seguida de apresentação de uma senha de acesso, por forma a poder aceder ao seu conteúdo, o que reduz a ocorrência de práticas desviantes e erros de medicação. Ao longo do estágio em epígrafe, tive oportunidade de assistir e participar diversas vezes na reposição do equipamento supra mencionado, bem como analisar os mapas de consumo, sempre numa perspetiva crítica.

2.11.4 Distribuição em Regime de Ambulatório

A distribuição de medicação em regime de ambulatório prende-se com diversos fatores, entre os quais a necessidade de monitorização mais atenta dos fármacos instituídos, tanto por motivos de segurança e toxicidade como pelo encargo económico que representam para os SFH, o leque de patologias específicas a que se destinam e a impossibilidade de garantia, por parte das farmácias comunitárias, deste tipo de medicação.

Os SFH da ULSCB dispõem de uma sala reservada para a dispensa deste tipo de medicação, facilmente acessível pelos doentes, aos quais é cedida a medicação a título absolutamente gratuito, sendo que as moléculas em questão se encontram devidamente armazenadas em espaços especificamente reservados para o efeito. Apraz-me ainda mencionar que o *software* informático utilizado pelo hospital - SGICM - permite o acesso e validação das prescrições médicas, descrição do perfil farmacoterapêutico do doente, diagnóstico médico, historial de reações adversas e cálculo da adesão à terapêutica. Este sistema de distribuição encontra-se em laboração diária, das 9 às 16 horas, com a exceção das sextas-feiras onde o período de funcionamento figura entre as 9 e as 14 horas.

As patologias abrangidas pelo serviço em epígrafe contemplam diversas neoplasias, insuficiência renal crónica, hepatite B e C, esclerose múltipla, anemia, entre outras. Note-se que só é legalmente permitida a cedência de medicação para um mês, com a exceção das terapêuticas oncológicas, onde é autorizada a entrega da medicação destinada ao tratamento completo ou a referente ao período compreendido até à próxima consulta médica. Note-se ainda que a medicação pós-cirúrgica só pode dispensada até um período máximo de sete dias.

O sistema de distribuição em regime de ambulatório é permanentemente assegurado por uma das Farmacêuticas integrante dos recursos humanos, a qual confere sistematicamente o historial de cada utente e presta o respetivo aconselhamento farmacêutico, no que concerne ao esquema posológico, potencial de reações adversas ou interações e considerações especiais de utilização.

Durante o presente estágio, tive oportunidade de efetuar atendimento em regime de ambulatório durante aproximadamente 2 semanas, período durante o qual pude assistir a um considerável aumento do conhecimento científico pessoal respeitante às patologias implicadas e esquemas terapêuticos instituídos, o que constituiu uma mais-valia indiscutível.

2.11.5 Circuitos Especiais de Distribuição

2.11.5.1 Distribuição de Medicamentos contendo Estupefacientes e Psicotrópicos

A classe de medicamentos abordada nesta secção - medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) - carece de particularidades e certos requisitos legais inerentes à sua distribuição, dado a estreita janela terapêutica que caracteriza a grande maioria destas

moléculas, associada à sua atuação ao nível do sistema nervoso central (SNC), o que pode conduzir a quadros de dependência e abuso medicamentoso. Tal como frequentemente difundido pelos meios de comunicação social, estes medicamentos encontram-se também frequentemente associados a certos desvios conducentes a uma comercialização em mercados paralelos, realidade que os profissionais de saúde devem combater, o que justifica a metodologia adotada.

A distribuição clássica de MEP envolve, obrigatoriamente, uma requisição sob formato do Anexo X, o qual deve conter indubitavelmente informações referentes ao serviço requerente, medicamento solicitado, forma farmacêutica, dosagem, quantidade solicitada e assinatura do diretor do serviço. Depois de validada a requisição pela Farmacêutica encarregue desta função, esta é responsável por retirar a medicação do cofre correspondente (localizado na Sala das Farmacêuticas), a qual é colocada em sacos individualizados, sendo efetuado o respetivo registo no anexo supra mencionado. De seguida, procede-se ao abatimento informático dos produtos, momento após o qual a medicação é entregue a um Auxiliar, o qual assina o respetivo Anexo (permanecendo um duplicado nos SF e seguindo o original com o transportador), por forma a que esta seja conduzida até ao serviço requerente. Uma vez chegada ao serviço, a medicação é administrada por um Enfermeiro, o qual preenche e assina o anexo em questão, momento após o qual este retorna aos SFH responsáveis pela dispensa. No que concerne à distribuição de MEP por *Pyxis*, esta só pode ser realizada pela Farmacêutica responsável pelo circuito, sendo feito um controlo mensal da medicação retirada do referido equipamento.

Todo o fluxograma acima descrito foi por mim observado durante o período de estágio, o que me permitiu adquirir uma noção clara de todo o processo e dos requisitos legais que se encontram subjacentes ao mesmo.

2.11.5.2 Distribuição de Medicamentos Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados são obtidos a partir do plasma ou sangue humano pelo que, pelos motivos expectáveis, o potencial de transmissão de doenças infecciosas é algo elevado, motivo que justifica todas as particularidades inerentes à sua distribuição.

O Despacho nº 1051/2000, de 14 de setembro apresenta um modelo, constituído por 2 vias - Via Farmácia (Anexo 2.5) e Via Serviço (Anexo 2.6) - o qual é utilizado ao longo de todo o processo, iniciando-se com a solicitação da medicação por parte do serviço requerente, a qual envolve a identificação clara do doente, duração do tratamento, medicamento pretendido, dosagem e identificação do médico responsável e do serviço (mediante preenchimento dos quadros A e B). A validação do referido modelo é efetuada pela Farmacêutica responsável, a qual preenche o quadro C e prepara a medicação solicitada, dando saída informática da mesma, sendo ainda responsável pela elaboração e aplicação dos rótulos correspondentes em cada embalagem dispensada, os quais indicam claramente todos os dados do doente a quem se destina a medicação.

Assume-se como ponto de particular enfoque, o facto de a Via Farmácia permanecer nos SFH da ULSCB, sendo arquivada em ficheiro próprio, enquanto a Via Serviço é encaminhada, aquando do transporte da medicação em questão, para o serviço requerente, o qual é responsável pelo seu arquivo.

Ao longo do estágio referente a esta componente profissional, assisti diversas vezes ao preenchimento dos impressos implicados no processo supra explicitado, tendo ainda assegurado a preparação e aplicação dos respetivos rótulos.

2.11.5.3 Distribuição de Medicamentos Citotóxicos

À semelhança das demais classes, a distribuição de medicamentos citotóxicos inicia-se com a respetiva requisição, a qual é validada pela Farmacêutica responsável. De seguida, verifica-se a impressão da Ficha de Preparação, a par da elaboração do respetivo rótulo, o qual é impresso em triplicado.

Após o procedimento preparatório mencionado no parágrafo anterior, tem lugar a etapa de farmacotecnia, a qual se encontra descrita em momento oportuno do presente documento. Note-se que uma vez concluído o processo de preparação, um dos rótulos é colocado no acondicionamento primário, sendo o segundo reservado para o invólucro protetor do mesmo e o terceiro para o contentor estanque que transporta o produto farmacêutico.

2.11.5.4 Distribuição de Medicamentos utilizados em Ensaios Clínicos

As particularidades éticas e legais inerentes a esta classe de medicamentos, encontram-se já explicitadas na secção correspondente, sendo que é de primordial importância a existência de uma sala reservada para o seu acondicionamento, a qual deve ser permanentemente monitorizada em termos de temperatura e humidade. Deve-se verificar, igualmente, a existência de um armário, devidamente compartimentado, sendo que todos os medicamentos devem apresentar a inscrição “amostra para ensaio clínico”.

Esta componente encontra-se alocada a uma das Farmacêuticas integrantes da equipa, a qual assegura a veracidade e fluxograma de todo o processo, tal como pronta e eficazmente explicado ao longo do presente estágio.

2.12 O Papel do Farmacêutico na Visita Médica

Enquanto profissional especialista do medicamento, o Farmacêutico integra a equipa multidisciplinar, acompanhado por Médicos e Enfermeiros, que efetua com um carácter semanal visitas individuais e personalizadas a cada quarto do serviço ao qual pertence.

O Farmacêutico é responsável pela revisão e parecer de toda a terapêutica farmacológica instituída, dose administrada, via de administração, potenciais interações e deteção de eventuais efeitos secundários, sendo que no final de cada visita é feita uma análise

pormenorizada de todos estes parâmetros. Em caso de discrepância ou incongruência, é da responsabilidade do Farmacêutico propor e fundamentar alterações à terapêutica.

Ao longo do período de estágio, tive oportunidade de acompanhar por diversas vezes a visita multidisciplinar do serviço de ortopedia, prática essa que me fascinou em virtude da interação e sinergismo pleno entre profissionais, tendo este ponto fomentado a noção já adquirida da importância do trabalho em equipa.

2.13 Participação Ativa e Intervenções na Comunidade

Não obstante o leque de funções supra apresentado, o qual tive oportunidade de desempenhar ao longo do estágio em análise, aprez-me referir algumas de índole particular, em virtude do agrado que me proporcionaram.

2.13.1 Unidade de Cuidados na Comunidade de Castelo Branco

A Unidade de Cuidados na Comunidade de Castelo Branco (UCCCB) mostra-se constituída por uma equipa de Farmacêuticos, Médicos e Enfermeiros, a qual presta apoio físico, psicológico e social, no domicílio, a famílias carenciadas e populações de risco.

Em instâncias iniciais do presente estágio, decorreram as comemorações do segundo aniversário da UCCCB, as quais foram assinaladas com uma ação de cariz social, no centro da cidade de Castelo Branco onde foram realizados, a título gratuito, rastreios de pressão arterial, colesterol e glicémica. Neste âmbito, fui convidado a integrar a equipa farmacêutica e elaborar um folheto informativo (Anexo 2.7) referente à utilização racional do medicamento, o qual tivemos oportunidade de entregar aquando das abordagens realizadas junto da comunidade, ao longo do dia. Esta assumiu-se como uma experiência amiúde enriquecedora e gratificante e que me motivou para os períodos vindouros.

2.13.2 Implementação de Armazéns Avançados no Centro de Saúde de São Miguel

Esta intervenção passou pela reorganização completa de todos os armários contendo medicação, no centro de saúde de São Miguel. Deste modo, implementámos a metodologia de armazéns avançados (AA) (Anexo 2.8), os quais preconizam a utilização da nomenclatura LASA, por forma a evitar eventuais erros de medicação inerentes a uma fonética, ortografia ou aspeto semelhantes.

Procurámos, ainda, iniciar a referida implementação em duas extensões do centro de saúde em epígrafe - Salgueiro do Campo e Alameda - pelo que efetuámos uma visita de reconhecimento do espaço, momento após o qual avaliámos a exequibilidade do processo, tendo-se decidido iniciar a respetiva implementação.

As tarefas em epígrafe, assumiram-se como uma mais-valia no presente estágio curricular, dado o impacto tremendamente positivo que podem ter no desempenho das equipas e a possibilidade de aplicação de diversos conhecimentos teóricos apreendidos em ambiente académico.

2.13.3 Medicamentos de Alerta Máximo

Uma das ações que tive oportunidade de desenvolver aquando do período de estágio supra mencionado, consistiu na elaboração de um póster (atualmente afixado nos SFH da ULSCB) (Anexo 2.9), e de uma apresentação em formato *PowerPoint* referente aos Medicamentos de Alerta Máximo presentes nos referidos serviços, apresentação essa que foi ministrada a toda a equipa. Note-se que este material foi elaborado com base na respetiva norma da Direção-Geral da Saúde (DGS) e no procedimento interno da ULS.

Uma vez concluídos os materiais constantes no parágrafo anterior, procedi à sinalização de todos os medicamentos incluídos na referida categoria, por forma a facilitar a sua identificação e promover um cuidado redobrado por parte da equipa. Tais ações permitiram-me uma tomada de consciência das considerações especiais inerentes aos referidos medicamentos, tendo sido um gosto enorme a elaboração e partilha de conhecimento com todos os elementos dos recursos humanos.

2.13.4 Novos Medicamentos utilizados em Regime de Ambulatório

Uma das tarefas de cariz científico sugerida pela responsável pelo regime de distribuição em ambulatório, foi a realização de uma apresentação, em formato *PowerPoint*, referente às novas abordagens terapêuticas instituídas e dispensadas segundo o referido sistema de distribuição.

Deste modo, efetuei uma revisão bibliográfica referente aos novos medicamentos utilizados em neoplasias prostáticas, esclerose múltipla e hepatite C, os quais foram abordados numa perspetiva de mecanismo de ação, indicações terapêuticas, regimes posológicos, efeitos secundários e considerações especiais de utilização. Alguns dos fármacos abordados foram a abiraterona, enzalutamida e fumarato de dimetilo, entre muitos outros.

Com a elaboração da referida apresentação, a qual foi ministrada pela responsável do referido regime de distribuição junto de todas as Farmacêuticas, foi-me possível uma tomada de consciência referente à atual conjuntura farmacológica e características inerentes às patologias supra mencionadas, tendo-me permitido uma revisão e aquisição de novos conhecimentos científicos o que constituirá, por certo, uma mais-valia ao longo do meu percurso profissional.

2.14 Conclusões e Notas Finais

A realização do presente estágio constituiu, para a minha pessoa, um período de intenso crescimento pessoal e profissional, onde pude perceber de forma congruente e fundamentada toda a atuação do Farmacêutico numa das suas principais áreas de laboração.

Guardo, com especial carinho, todos os momentos de integração, interajuda e conhecimento veiculado pela equipa, o que constituiu uma motivação diária no campo intelectual e desejo de fazer do nosso, um sistema de saúde progressivamente mais coeso e pautado pela mais distinta excelência.

A farmácia hospitalar afigura-se como uma das mais proeminentes áreas de atuação do Farmacêutico, onde uma postura proativa e interventiva pode ter um impacto tremendo no sucesso das abordagens farmacológicas e, conseqüentemente, na qualidade vida do doente.

Tal como nobremente defendido por Mahatma Gandhi, “a saúde é o resultado não só dos nossos atos, como também dos nossos pensamentos”, motivo pelo qual me auto proponho a adotar uma postura otimista, ponderada e congruente com todos os ensinamentos humilde e brilhantemente veiculados ao longo do presente estágio, a qual creio poder traduzir-se numa sociedade íntegra e honrosa.

2.15 Referências Bibliográficas

1. Hospitalar CEEdF. Manual de Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde; 2005.
2. INFARMED GJeC. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962. Legislação Farmacêutica Compilada. 1962.
3. Farmacêuticos Od. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar; 1999.
4. República Ad. Decreto-Lei n.º 188/2003, de 20 de Agosto. Nº 191 – 20 de Agosto de 2003. 2003.
5. INFARMED GJeC. Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
6. Saúde DGd. <http://www.dgs.pt/cci-regulamento.aspx>. [Online].; 1997 [Consultado a 21/03/2016]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/cci-regulamento.aspx>.
7. INFARMED GJeC. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada.

Capítulo 3 - Estágio em Farmácia Comunitária

3.1 Introdução, Localização e Contextualização Histórica

A componente de estágio respeitante a farmácia comunitária, espaço caracteristicamente pautado pela promoção de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica (1), foi desenvolvida na farmácia Ferrer, localizada no centro da cidade de Castelo Branco, no período compreendido entre 22 de março e 14 de junho, tendo preferido um total de quatrocentas e oitenta horas. O espaço em questão, o qual ostenta já mais de cem anos de existência, assume-se como um foco acérrimo de promoção da saúde junto da comunidade, onde a primazia pelo bem-estar, segurança inerente à terapia dispensada e satisfação do utente se afiguram como as expressões de ordem.

Acredito que apenas com recurso a um conhecimento profundo e detalhado do passado se torna possível contruir um futuro próspero, motivo pelo qual tomo a liberdade de incluir, no presente relatório, uma pequena referência histórica, a qual se faz acompanhar de uma verdadeira preciosidade (Anexo 3.1). A farmácia em epígrafe, começou por apresentar a nomenclatura de farmácia Rodrigão, sendo da propriedade do então Farmacêutico Dr. José Pedro Xavier Rodrigão. Considero pertinente ressaltar o facto de já na época se constatar a existência de uma noção clara da importância da componente de *marketing*, patente num dos produtos formulados e comercializados pelo próprio, como constante na relíquia supra mencionada. Assume-se como aspeto igualmente digno de menção, o facto de a atual designação Ferrer, resultar da condensação do apelido Ferreira, em homenagem ao Senhor Bispo Ferreira, o qual residiu em Castelo Branco, tendo a sua ligação ao referido espaço de saúde sido de singular relevância e, por isso, humildemente perpetuada ao longo do tempo.

No que concerne ao período de funcionamento do espaço em questão, o mesmo encontra-se diariamente aberto ao público entre as 9h00m e as 19h00m, sendo o funcionamento aos sábados correspondente ao intervalo das 9h00m às 13h00m.

O estágio de base ao presente documento, visa desenvolver, consolidar e aplicar todos os conceitos curriculares, teóricos e práticos, apreendidos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, bem como compreender de forma clara e profícua a prática farmacêutica em contexto real, tendo como linha condutora permanente, uma conduta profissional, de respeito e excelência perante os demais.

3.2 Recursos Humanos

Numa sociedade caracterizada pelos mais elevados padrões de exigência, onde a oferta competitiva constitui um importante fator de mercado, os recursos humanos de qualquer

instituição, serviço ou organização devem ser interpretados como a sua pedra angular, onde devemos focar a nossa atenção, no sentido de defender os seus interesses e fomentar a satisfação, motivação e produtividade da equipa.

No que à componente de recursos humanos da farmácia Ferrer diz respeito, esta mostra-se constituída por nove profissionais de excelência, os quais tomo a liberdade de apresentar:

- ✓ Dra. Sílvia Rodrigues - Proprietária e Diretora Técnica (tendo assumido a função de Orientadora de estágio, no período supra mencionado);
- ✓ João Costa Rodrigues - Proprietário e responsável pelos processos de gestão administrativa;
- ✓ Dra. Dina Salvado - Farmacêutica Substituta;
- ✓ Dra. Catharine Falch - Farmacêutica;
- ✓ Dra. Marta Sousa - Farmacêutica;
- ✓ Peres Carvalho - Técnico de Farmácia;
- ✓ César Bento - Técnico Auxiliar de Farmácia;
- ✓ Estelina Silva - Contabilista;
- ✓ Luísa Carvalho - Trabalhadora Indiferenciada;
- ✓ Florinda Nunes - Técnica de Limpeza.

Apraz-me referir que, de forma uníssona, a equipa em epígrafe é pautada pela mais distinta versatilidade, dinamismo, interajuda, proatividade e profundo respeito pelo utente e consequentes valores humanos, máximas pelas quais agradeço e que, por certo, caracterizarão o meu percurso profissional.

De notar ainda que o espaço em questão cumpre todos os requisitos de carácter legal, presentes no Artigo 23º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto, o qual indica que as farmácias devem apresentar, no seio da sua componente de recursos humanos, pelo menos um farmacêutico, devendo esta classe ser tendencialmente maioritária. Considero de primordial interesse mencionar o facto de ser da responsabilidade do Diretor Técnico (DT), como permanentemente constatado ao longo do estágio, garantir o cumprimento das regras inerentes à prática farmacêutica, informar os utentes acerca do modo mais indicado de utilização dos produtos farmacêuticos e consequente promoção do uso racional dos mesmos, assumir a responsabilidade por todos os atos praticados na farmácia, assegurar que os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) só são dispensados na ausência deste documento em situações excecionais e devidamente justificadas, bem como garantir que a farmácia cumpre todos os requisitos de segurança, higiene e aprovisionamento, tal como constante no Artigo 21º do artigo supra mencionado, submetido à mesma alteração (1,2).

3.3 Organização Física

A farmácia Ferrer, caracterizada por uma coloração oscilante entre tons brancos e magenta, os quais transmitem uma sensação de paz e profissionalismo, mostra-se constituída por uma zona de atendimento bastante ampla, respeitando a privacidade e conforto dos seus utentes, sendo disponibilizados seis balcões de atendimento, cada um dos quais devidamente munido de todas as ferramentas conducentes a um atendimento da mais elevada distinção. Note-se que o acesso ao referido espaço, respeita todos as recomendações e requisitos legais, constantes nas normas de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF) (1), bem como os dispostos contemplados no Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, uma vez que todos os cidadãos, incluindo crianças, idosos e indivíduos portadores de deficiência, encontram o seu acesso garantido (2).

Perante a informação constante no parágrafo anterior, considero pertinente dividir o referido espaço em duas secções: uma destinada ao atendimento geral e outra correspondente à secção de ortopedia, geriatria e lesões desportivas, a qual será devidamente abordada em momento oportuno. No que concerne à primeira, é possível observar a oferta e acesso direto, por parte do utente, a uma vasta gama de produtos de dermocosmética, a par de outros destinados à puericultura, métodos físicos de contraceção e higiene oral e íntima; relativamente à componente de ortopedia, esta mostra-se genericamente constituída por uma vasta gama de produtos direcionados ao cuidado, saúde, conforto e estética podológica, bem como outros de natureza ortopédica e geriátrica. Note-se que no espaço de ligação entre as zonas mencionadas, figuram dois gabinetes de atendimento personalizado (cada um dos quais devidamente equipado com uma marquesa, mesa de atendimento, duas cadeiras, uma balança e material diverso, o qual possibilita a execução de diversos testes) e, por isso, de carácter mais privativo, bem como uma casa de banho destinada à utilização dos utentes.

No âmbito do espaço destinado ao acesso exclusivo por parte dos recursos humanos integrantes da equipa de trabalho, começo por referir a existência de uma zona especificamente destinada à realização e consequente receção de encomendas, contígua ao espaço reservado ao acondicionamento de formas farmacêuticas sólidas, de administração oral, e semissólidas, para aplicação cutânea. Em virtude de a metodologia adotada pela direção técnica, constata-se a existência de dois armários, cada um dos quais devidamente organizado por ordem alfabética e destinados, respetivamente, a medicamentos de marca (dimensão inferior) e genéricos. Note-se que este último compreende ainda todas as formas farmacêuticas sólidas efervescentes e ampolas (segmento superior do armário), bem como uma considerável variedade de cremes e pomadas (compartimentos inferiores), mantendo-se o princípio da ordem alfabética. Considero igualmente fulcral referir a existência paralela de dois segmentos de prateleiras de vidro, um dos quais reservado para o acondicionamento de medicamentos genéricos produzidos por dois laboratórios com os quais a farmácia em questão estabeleceu parcerias, devido a um conjunto de condições mais favoráveis, enquanto o outro

é utilizado para eventuais reservas de produtos, efetuadas pelos utentes, ou itens solicitados pelas demais entidades.

Com um caráter imediatamente posterior à secção acima apresentada, verifica-se a existência de um armário de gavetas deslizantes, devidamente segmentado, onde figuram uma vasta gama de xaropes, suspensões, produtos inalatórios, gotas orais, colírios, produtos de uso vaginal, injetáveis, produtos de aplicação retal, lancetas, tiras para medição de glicémia e toda uma parafernália de produtos de USO EXTERNO (designadamente, pomadas, cremes, géis, perfumes, pensos transdérmicos, entre outros). Paralelamente à zona em análise, encontra-se a área de trabalho destinada à contabilidade, bem com o frigorífico reservado para o armazenamento de formas farmacêuticas que careçam de frio, por forma a manterem a sua estabilidade, segurança e eficácia terapêutica.

Assume-se ainda como aspeto digno de menção, um conjunto de prateleiras metálicas, as quais ocupam uma extensão relativamente ampla, destinado ao armazenamento de diversos produtos, adquiridos em quantidade avultada e que, em virtude desse aspeto, carecem de um espaço considerável para subseqüente armazenamento. Note-se que muitos destes itens apresentam uma utilização sazonal (protetores e pós-solares, bem como diversos produtos de dermocosmética), o que justifica a referida necessidade espacial de acondicionamento. De referir ainda que a zona em questão, culmina com a presença de um armário, devidamente segmentado e ordenado por ordem alfabética, onde são armazenados os produtos destinados à suplementação alimentar. Tomo ainda a liberdade de mencionar que, anexos a esta zona de armazenamento, figuram dois espaços: um laboratório, devidamente equipado para a preparação de medicamentos manipulados, e o gabinete reservado à direção técnica da farmácia.

Na metade posterior do espaço de saúde em epígrafe, podemos encontrar uma pequena copa, bem como uma casa de banho destinada ao uso exclusivo por parte da equipa de trabalho e respetivos balneários.

Por forma a finalizar a componente física em análise, devo mencionar a existência de um armazém, constituído por três armários devidamente compartimentados, e onde são armazenados medicamentos genéricos, adquiridos em grandes quantidades, bem como outros produtos em número claramente superior à maioria dos presentes na farmácia. Pode ainda ser encontrada uma zona reservada ao armazenamento de luvas e material de penso, bem como a área de devoluções. Nesta última secção, encontra-se ainda o acesso traseiro à farmácia, pelo qual se efetua a entrada dos fornecedores, os quais se fazem acompanhar das encomendas solicitadas diária ou instantaneamente.

3.3.1 Secção de Dermocosmética

A decisão de inclusão de uma secção especificamente destinada à componente de dermocosmética (Anexo 3.2), prende-se com a demarcada postura interventiva e variedade

de produtos disponibilizada pela farmácia Ferrer, com os quais tive a singular oportunidade de contactar, estudar e aprofundar todos os aspetos inerentes ao aconselhamento farmacêutico.

Passo a enumerar alguns dos laboratórios responsáveis pela formulação dos produtos acerca dos quais recebi formação específica, arduamente ministrada pelo quadro farmacêutico, no sentido de aconselhar de forma fundamentada e personalizada todos os utentes potencialmente interessados nos mesmos:

- ✓ La Roche-Posay;
- ✓ Serum 7;
- ✓ ISDIN;
- ✓ Uriage;
- ✓ Vichy®;
- ✓ Eau Thermale Avène;
- ✓ Caudalie;
- ✓ Elancyl.

Através do elemento formativo em epígrafe, tive a oportunidade de desenvolver progressivamente uma das minhas áreas de eleição em farmácia comunitária, esforço esse que vi recompensado nos diferentes aconselhamentos que fui convidado a executar e consequentes resultados. Considero a dermocosmética como uma importante área de intervenção do farmacêutico, onde o seu crescimento se tem vindo a afirmar como evidente e os resultados da intervenção, em termos de qualidade de vida e bem-estar do utente, podem ser rápida e prontamente constatados.

Com a chegada de um clima mais ameno e subsequente intensificação das radiações solares, foi-me igualmente apresentada toda a gama de protetores e pós-solares, bem como os produtos mais indicados para cada tipo de pele, conhecimento que tive oportunidade de aplicar diversas vezes, em virtude dos aconselhamentos que me eram solicitados. Note-se ainda que um dos aspetos mais relevantes, o qual pautará por certo a minha vida profissional, no que à farmácia comunitária diz respeito, assenta na gama de protetores solares especificamente desenvolvida para aplicação infantil, designadamente a linha mineral (a qual pode ser igualmente utilizada em determinadas terapêuticas antineoplásicas), caracterizada pela ausência de filtros de natureza química e, por isso, mais suave quando em contacto com a pele. Um dos aspetos de maior enfoque, assentou ainda nas metodologias utilizadas para analisar os diferentes tipos de pele e consequente aconselhamento especificamente direcionado a cada um dos mesmos, mediante a conclusão traçada.

3.3.2 Secção de Ortopedia, Geriatria e Lesões Desportivas

Tal como referido em instâncias iniciais do presente relatório, a farmácia Ferrer disponibiliza aos seus utentes um espaço exclusivamente destinado a três importantes e distintas áreas dos cuidados em saúde - ortopedia, geriatria e lesões desportivas.

Devo ressaltar a dimensão considerável do espaço supra mencionado (Anexo 3.3), o qual permite a existência de uma grande variedade de produtos (atente-se na presença de marcas comerciais tão distintas como a Scholl, ISDIN-Ureadin, ARCOPÉDICO®, URGO, PEDI-RELAX, HARTMANN-MoliMed®, HARTMANN-Tiritas ou Hansaplast) destinados às mais diversas valências e necessidades inerentes à componente ortopédica. Assume-se como aspeto de particular relevância, a coleção de calçado ortopédico e para diabéticos disponibilizada aos utentes que visitam este espaço, a qual se caracteriza pelo conforto, estética e respeito pelas necessidades podológicas e ortopédicas.

Podemos encontrar, em perfeita simbiose com a zona em questão, uma secção reservada a itens utilizados numa situação de lesões desportivas, bem como os destinados ao cuidado geriátrico, onde figuram produtos por vezes menos frequentes num contexto de farmácia comunitária, designadamente cadeiras de rodas, andarilhos, muletas, cintas, almofadas anatomicamente adaptáveis, meias de compressão, colares cervicais, entre muitos outros.

Com o intuito de assegurar um aconselhamento de excelência, um dos membros pertencentes aos recursos humanos lidera a gestão e atendimento da zona em questão, possuindo para isso formação focada nos cuidados em análise. Perante esta realidade, foram-me transmitidos um conjunto de conhecimentos, em primeira instância anatómicos e fisiológicos, acompanhados da forma mais correta de analisar e aconselhar cada caso. De notar as oportunidades nas quais me foi permitido aplicar a informação supra mencionada, em virtude das solicitações dirigidas aquando do atendimento ao público.

Numa perspetiva crítica, considero a existência da secção em questão altamente benéfica e pertinente, dada a comodidade e benefícios que acarreta para os utentes, acompanhada da versatilidade e dinamismo preconizados para toda e qualquer farmácia de oficina que pretenda acompanhar o rumo natural da evolução. Reconheço, igualmente, a tremenda importância do domínio destes conhecimentos por parte do Farmacêutico, em virtude de a sociedade onde nos inserimos ser pautada por uma considerável e crescente população envelhecida, ávida de cuidados especializados e adaptados a cada caso. Deste modo, fui chamado a intervir proativamente a este nível, por diversas vezes, tendo a variedade de produtos e a formação que recebi permitido aconselhar os utentes e acompanhar de forma atenta a sua evolução.

3.4 Visão Vanguardista e Dinâmica - Metodologia *Kaizen*

A farmácia Ferrer apresenta como uma das suas principais características a versatilidade, alicerçada num dinamismo ímpar, pelo que adotou uma doutrina de melhoria contínua, de origem japonesa, designada *Kaizen*.

A palavra “*Kaizen*” significa melhoria ou mudança para melhor, tendo a sua aplicação tido origem no sistema de gestão do grupo automóvel Toyota (3).

Em Portugal, a implementação desta filosofia é liderada pelo *Kaizen Institute*, cuja origem figura na Suíça, tendo sido fundado em 1985. O instituto em questão dispõe de escritórios em Lisboa e Porto, trabalhando com os mais diversos setores da sociedade (3).

A metodologia em epígrafe preconiza uma excelência operacional, traduzida num aumento da produtividade e motivação dos colaboradores, bem como a melhoria da qualidade dos produtos e serviços, acompanhada por uma redução do desperdício e tempo despendido em tarefas acessórias.

Deste modo, a implementação da doutrina apresentada, permite focar toda a atenção nas necessidades e satisfação do utente, uma vez que a disposição e organização espacial da farmácia e dos elementos que a compõem é meticolosamente estudada, por forma a que todos os aspetos essenciais ao atendimento se conjuguem de forma harmoniosa. Tomo a liberdade de mencionar, a título exemplificativo, o facto de existir uma secção da farmácia Ferrer, denominada *Cockpit*, localizada na zona imediatamente anterior aos balcões de atendimento, na qual figuram os medicamentos mais frequentemente solicitados pelos utentes, o que possibilita que o tempo investido no processo de recolha dos produtos seja mínimo, direcionando assim toda a atenção para o utente. Verifica-se, ainda, a existência de diversos quadros de interesse, concentrados em espaço especificamente reservado para o efeito (Anexo 3.4), nos quais constam os objetivos semanais/mensais da farmácia, tarefas a ser executadas e progressão das mesmas, identificação clara de toda a equipa e respetivas funções específicas, lista de presenças em reuniões *Kaizen* (as quais devem assumir uma periodicidade diária) e campanhas promocionais em vigor. Devo ainda referir que todos os materiais utilizados (agrafadores, furadores, bancos de apoio, *dossiers*, consumíveis, multibancos, entre outros) se encontram devidamente assinalados, por forma a que os operadores os localizem fácil e rapidamente, investindo a maior percentagem do seu tempo na promoção da saúde e bem-estar dos utentes.

É com particular agrado que expresso o enorme interesse que exhibo no projeto em epígrafe, no qual tive o gosto de participar de forma ativa, mediante comparência assídua nas reuniões realizadas, adoção da metodologia em vigor e preparação de um conjunto de etiquetas identificadoras, as quais foram prontamente aplicadas em pastas referentes às mais diversas campanhas promocionais/parceiros com os quais a farmácia Ferrer trabalha habitualmente.

Considero a doutrina em questão como altamente benéfica e conducente a um aumento amiúde da produtividade dos colaboradores e da qualidade do atendimento realizado.

3.5 Ferramentas Informáticas e de Videovigilância

A farmácia Ferrer selecionou, como suporte à sua prática diária, o *software* informático Sifarma 2000, desenvolvido pela *Glintt*, o qual se afigura como uma importante ferramenta de trabalho, fornecendo ao profissional de saúde diversas informações da mais elevada pertinência.

No âmbito explicitado em epígrafe, devo mencionar o facto de o *software* em questão poder ser utilizado para a realização e receção de encomendas, monitorização dos *stocks* referentes a cada um dos produtos existentes na farmácia, etiquetagem de produtos de venda livre, consulta de vendas realizadas por cada elemento dos recursos humanos, gestão de devoluções e quebras, controlo de prazos de validade, entre muitas outras funções. No que ao atendimento ao balcão diz respeito, importa mencionar a vasta diversidade de informações oferecidas, designadamente: grupos terapêuticos, reações adversas, contraindicações, doses e posologias, grupos homogêneos, classificação ATC e a possibilidade de eventuais interações. Note-se que cada operador dispõe de um código de acesso pessoal, o qual utiliza diariamente na sua prática profissional, facilitando assim todo o processo de autogestão e monitorização.

Devo referir o facto de a utilização do *software* Sifarma 2000 ter caracterizado o período de estágio acima mencionado, o que permitiu aprofundar, consolidar e descobrir certas funcionalidades da mais distinta utilidade. Considero a existência deste programa como absolutamente pertinente e claramente conducente a uma atuação mais segura, fundamentada, eficiente e económica.

A farmácia Ferrer dispõe ainda de um completo sistema de videovigilância, o qual honra o compromisso de segurança assumido perante os seus utentes.

3.6 Fontes de Informação e Documentação Científica

Ao longo do estágio, deparei-me com certas situações que me convidaram a consultar diversas fontes de informação de cariz científico, com o intuito de poder exercer de forma mais fundamentada e congruente as minhas funções. Devo mencionar o facto de, de acordo com o manual de BPF, o Farmacêutico dever poder ter acesso a fontes de informação referentes a medicamentos, pelo que a farmácia deve dispor de uma biblioteca permanentemente atualizada e organizada, sendo ainda permitidas publicações em formato digital (1). Tomo assim a liberdade de referir, a título exemplificativo, as fontes por mim consultadas:

- ✓ Prontuário Terapêutico;
- ✓ Formulário Galénico Português;
- ✓ Compêndio de Parâmetros Bioquímicos - ANF;
- ✓ Infomed;
- ✓ Farmacopeia Portuguesa (note-se que, de acordo com o Artigo nº 37 do Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto, a farmácia deve possuir a referida publicação em formato de papel, digital ou *online* (2), tal como constatado no local de estágio em epígrafe, onde pude consultar a versão física da mesma).

Considero a existência das publicações/fontes de informação em epígrafe absolutamente pertinente e essencial a um contexto de farmácia comunitária, em virtude de auxiliarem o Farmacêutico, no que concerne a todos os aspetos farmacológicos respeitantes aos mais diversos produtos farmacêuticos comercializados ou preparados. Devo referir, a título pessoal, o facto de ter utilizado inúmeras vezes o Prontuário Terapêutico, sobretudo aquando da preparação de uma apresentação teórica (adiante explicitada), bem como num contexto real de atendimento ao balcão, ferramenta essa que se mostrou bastante útil e de utilização consideravelmente fácil e intuitiva.

3.7 Submissão e Receção de Encomendas

Com o intuito de desenvolver de forma congruente a secção em questão, aprez-me referir que a farmácia Ferrer trabalha, essencialmente, com dois armazenistas/fornecedores: a PLURAL, Cooperativa Farmacêutica, CRL (interveniente principal) e a Alliance Healthcare, os quais efetuam, respetivamente, três e quatro entregas diariamente.

O ato de realização de encomendas de dimensões mais avultadas (apelidadas de pedidos diários) apresenta um carácter diário, sendo ainda efetuadas diversas encomendas instantâneas, ao longo do dia, pelos profissionais que efetuam atendimento ao balcão, sendo esses mesmos produtos entregues, na sua generalidade, aquando dos que compreendem os pedidos diários, por uma questão de exequibilidade do processo. De notar ainda que a farmácia Ferrer integra um grupo de compras, do qual fazem parte cerca de cinquenta farmácias nacionais, o que permite maior poder de negociação junto da indústria farmacêutica, possibilitando a aquisição de produtos com preço mais competitivo e de forma claramente mais célere.

No âmbito da receção de encomendas, passo fulcral à harmonização de todas as tarefas executadas em farmácia de oficina, em virtude de permitir um controlo profícuo dos *stocks* referentes a cada um dos produtos, bem como uma monitorização estreita dos respetivos prazos de validade, esta é realizada com recurso a uma das funcionalidades do *software* informático Sifarma 2000, o qual permite um registo seguro e efetivo de todos os movimentos

efetuados. Atente-se no seguinte esquema ilustrativo dos passos conducentes à receção de encomendas, tendo por base o referido *software*:

Produtos - Receção de Encomendas - Selecionar Encomenda - Rececionar - Identificação do número da Encomenda - Registo do valor monetário associado - Registo dos produtos - Terminar - Transferência dos produtos em falta

Note-se que, uma vez concluído o registo de todos os produtos rececionados, aqueles que permaneçam em falta devem ser transferidos para outro armazenista, por forma a satisfazer o pedido, o que justifica o passo final, indicado no fluxograma apresentado.

Considero igualmente pertinente referir que certas encomendas, essencialmente respeitantes a produtos de dermocosmética, são entregues por transportadores diretamente contratados pela própria casa comercial (tome-se, como exemplo, a ilustre Caudalie).

3.7.1 Gestão de Benzodiazepinas e Psicotrópicos

Um dos aspetos de maior relevância, uma vez finalizado o processo de receção da encomenda, e caso a mesma contemple os produtos em questão, assenta no registo de todas as benzodiazepinas e psicotrópicos adquiridos pela farmácia, tal como legalmente exigido pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). Nesse sentido, deve ser realizado e arquivado, num *dossier* especificamente destinado ao efeito, um registo (na cópia da fatura que acompanha cada encomenda rececionada) do número correspondente a cada medicamento desta classe, o qual tenha dado entrada ao longo do processo supra explicitado. Atente-se para o seguinte esquema elucidativo:

Produtos - Gestão de Benzodiazepinas/Gestão de Psicotrópicos - Registo no número correspondente a cada medicamento

As funções explicitadas nesta secção foram por mim executadas durante aproximadamente um mês, de forma contínua, e muito pontualmente em instâncias posteriores, o que me permitiu uma consciencialização de todos os produtos comercializados na farmácia, bem como uma condução do estudo levado a cabo diariamente, no sentido de averiguar todos os aspetos farmacológicos e de aconselhamento farmacêutico respeitantes aos medicamentos mais solicitados e/ou prescritos. Com a execução das tarefas em epígrafe, adquiri a noção clara da importância deste fator inerente à gestão de uma farmácia, bem como o de manter todos os *stocks* devidamente monitorizados e permanentemente atualizados, uma vez que só assim podemos conduzir a evolução do negócio de forma saudável e alicerçada.

3.8 Aprovisionamento e Armazenamento

O aprovisionamento dos produtos diariamente adquiridos pela farmácia, assume-se como uma das tarefas conducentes ao bom funcionamento e conseqüente sucesso do atendimento, uma vez que implica um profundo conhecimento do local destinado a cada um dos mesmos, consoante a sua natureza e condições especiais de armazenamento.

Como mencionado anteriormente, cada tipo de produto apresenta um local que se lhe destina especificamente, espaços esses que me foram recomendados conhecer detalhadamente durante as primeiras duas semanas de estágio, por forma a saber localizar exatamente qualquer item solicitado pelo utente. É certo que a ferramenta informática Sifarma 2000 auxilia de forma eficaz, no âmbito do fornecimento da informação respeitante aos *stocks* presentes. Porém, como humildemente transmitido por toda a equipa, antes de realizarmos atendimento ao público, devemos perceber todo o funcionamento interno da farmácia, por forma a que as restantes ações se desenvolvam da forma mais harmoniosa e fluida possível.

Considero altamente pertinente mencionar o facto de a tarefa em análise ser realizada por todos os elementos pertencentes aos recursos humanos da farmácia Ferrer, o que traduz o intenso espírito de equipa e interajuda instituído, o qual me foi permanentemente transmitido e constitui um fator de agradecimento por parte da minha pessoa, sendo um dos aspetos que se perpetuará na minha conduta e ética profissional.

3.8.1 Contagem de Benzodiazepinas

A tarefa em questão é realizada sistemática e mensalmente, contemplando o período compreendido entre o primeiro e o último dia de cada mês. Para o efeito, deve ser obtida, a partir do *software* utilizado pela farmácia, a listagem de benzodiazepinas existentes, etapa após a qual se segue a contagem individualizada de cada um dos medicamentos pertencentes à classe em questão, por forma a garantir que o *stock* informático coincide com o real (aspeto permanentemente verificado nas três contagens realizadas aquando da minha passagem pelo espaço de promoção da saúde em questão). De notar que este mesmo registo, deve ser arquivado com um carácter mensal, numa pasta especificamente destinada ao efeito, por forma a ser facilmente acessível em caso de necessidade de consulta ou auditoria pelo INFARMED. A contagem em questão é da responsabilidade da Farmacêutica Substituta, tendo-me sido dada a possibilidade de participar ativamente na mesma, o que consolidou a noção já adquirida da importância da necessidade de uma gestão de *stocks* adequada e de uma monitorização estrita, frequente e regrada de determinadas classes de medicamentos, cuja utilização incorreta possa ter conseqüências claramente mais severas.

Atente-se para o seguinte esquema ilustrativo dos passos conducentes à obtenção da listagem de suporte à tarefa em epígrafe:

Produtos - Gestão de benzodiazepinas - Listar entradas

3.8.2 Controlo de Temperatura e Humidade

Em virtude na natureza sensível dos produtos comercializados numa farmácia de oficina, é necessário um controlo assíduo e regular dos valores de temperatura e humidade presentes no referido espaço, função para a qual a farmácia Ferrer dispõe de quatro termohigrómetros (Anexo 3.5), três dos quais estrategicamente colocados em áreas de armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde, enquanto o último figura no frigorífico, utilizado para a conservação de produtos que careçam de frio para a manutenção da sua estabilidade e efeito terapêutico. De notar que o equipamento em questão efetua duas medições diárias, a partir das quais são traçados gráficos específicos, extraídos e arquivados mensalmente, após elaboração de uma pequena análise crítica.

De acordo com os requisitos legais, a temperatura ambiente de uma farmácia deve localizar-se no intervalo compreendido entre os 15 e os 25 °C, devendo a percentagem de humidade ser constantemente inferior a 55±5%, podendo ser aceite um valor até 75% (4). No que concerne às temperaturas registadas no frigorífico, as mesmas devem encontrar-se no intervalo de 2 a 8 °C (4). Devo afirmar que a farmácia Ferrer cumpre todos os requisitos abordados, os quais tive oportunidade de constatar diversas vezes ao longo do estágio, tendo participado ativamente na conferência em questão.

Considero o conteúdo da secção em questão, altamente pertinente e essencial à segurança dos medicamentos comercializados, por uma questão de necessidade de manutenção da sua estabilidade, em consequência da qual o efeito terapêutico espectável se pode manifestar, motivo pelo qual procurei acompanhar e realizar a monitorização supra explicitada.

3.9 Visão Integrada do Receituário

A atual conjuntura legislativa, inerente ao SNS, conduz-nos a um cenário onde o Farmacêutico pode ser chamado a interpretar diferentes modelos de receituário, tal como constatado ao longo do período no qual realizei o estágio em análise.

Assim sendo, foi-me veiculada a informação da existência de três tipos de receitas, designadamente:

- ✓ Receitas em papel manuais - cuja frequência se assume como claramente diminuta e decrescente, sendo a tendência a de completa remissão, em virtude do advento da tecnologia;
- ✓ Receitas em papel eletrónicas - com uma incidência algo frequente, apresentando a vantagem de, genericamente, exibirem o plano de comparticipação associado, bem como toda a medicação prescrita inserida informaticamente, o que potencia a redução de eventuais erros associados à dispensa;

- ✓ Receitas sem papel/Desmaterializadas - as quais consistem num conjunto de dados numéricos, remetidos via telefónica (em formato de mensagem) ou constantes numa Guia de Tratamento, da qual os utentes se fazem, caracteristicamente, acompanhar.

Numa análise crítica, considero o período no qual decorreu o estágio referente ao presente relatório como ideal, uma vez que me permitiu uma tomada de consciência de todas as realidades vigentes e, assim, um conhecimento devidamente fundamentado e aplicado em situações concretas de todos cenários nos quais podemos ser chamados a intervir. Considero o avanço dos sistemas informáticos como uma realidade claramente benéfica e com um contributo demarcado no âmbito do combate à fraude, sendo porém necessária a manutenção de um certo tradicionalismo, por forma a dominar de forma clara e eficaz o modo de atuação, em caso de falência informática (situação verificada pontualmente ao longo do período em epígrafe). Assim sendo, fui chamado a analisar diversos lotes de receituário, em instâncias anteriores à execução de atendimento ao balcão, tarefa que me permitiu adquirir o conhecimento e confiança necessários à tarefa em questão.

3.9.1 Planos de Participação

Numa etapa prévia ao atendimento ao balcão, urge um conhecimento detalhado e completo no que concerne aos planos mais comumente utilizados pelos prescritores integrantes do SNS. Deste modo, seguem-se aqueles cuja utilização se assumiu como mais frequente e, por isso, cuja aplicação se traduziu numa prática diária:

- ✓ Plano 01: regime normal de participação por parte do SNS;
- ✓ Plano 45: conversão do Plano 01, perante uma situação de existência de Despacho e/ou Portaria associada;
- ✓ Plano 48: plano associado a utentes reformados/pensionistas;
- ✓ Plano 49: conversão do Plano 48, perante uma situação de existência de Despacho e/ou Portaria associada;
- ✓ Plano 99: aplicado a todas as receitas inseridas eletronicamente, sem erros associados.

Afigura-se ainda como ponto de fulcral menção o facto de surgirem, com uma frequência algo amiúde, planos de participação de natureza mais distinta, inerentes a entidades/organismos/empresas seguradoras, designadamente Medis-CTT, Multicare, EDP, entre outros. Note-se que, com exceção dos casos em que o utente apresenta uma receita desmaterializada, o profissional de saúde deve assegurar a criação de um duplicado da mesma, mediante obtenção de uma fotocópia, no verso da qual será impresso o respetivo registo da medicação aviada e numeração associada, com subsequente assinatura por parte do utente, documentação essa posteriormente arquivada e submetida ao organismo correspondente. Sempre que se tratar da exceção supra mencionada, o próprio *software*

encontra-se já formatado para emitir o documento comprovativo do plano de participação associado, o qual deverá ser igualmente assinado pelo adquirente e remetido à entidade implicada no processo.

Devo afirmar que o entendimento e subsequente aplicação do plano adequado em situações de atendimento real, se afigurou como um dos pontos no qual senti necessidade de trabalhar arduamente, nomeadamente após o término de cada dia de trabalho, dada a diversidade, não apenas de planos, como também de formas de apresentação dos mesmos, consoante a apresentação física assumida pela prescrição. Porém, com uma prática contínua, aliada a um estudo intenso e apoio de toda a equipa, tais minimalismos foram rapidamente solucionados.

3.9.2 Conferência do Receituário Dispensado

Uma das tarefas de cariz diário, executadas na farmácia Ferrer, consiste na conferência do receituário dispensado, honrando a premissa de excelência com que a equipa se compromete diariamente. Note-se que esta apresenta rotatividade por todas as Farmacêuticas, as quais conferem meticulosamente a correspondência entre a medicação prescrita e a efetivamente dispensada, bem como a validade de cada uma das prescrições, no que concerne à presença de todos os dados relevantes, como a identificação do utente, médico prescriptor, data e indicação correta da medicação, a par do plano de participação aplicado.

Relativamente à tarefa supra explicitada, foi-me autorizada a sua realização por diversas vezes, o que permitiu uma familiarização com o receituário, bem como com os pontos-chave a analisar numa etapa prévia à dispensa, hábitos de prescrição subjacentes e planos de participação vigentes caracteristicamente aplicados.

3.10 Interação com a Indústria Farmacêutica

3.10.1 Formação Científica - PLURAL, Cooperativa Farmacêutica, Crl

Um dos pontos formativos a que tive oportunidade de aceder e participar aquando do estágio em farmácia comunitária, consistiu numa sessão formativa, ministrada num dos armazéns da PLURAL (Tortosendo, Covilhã), referente a dois produtos: Levotuss® e Venoparil® Gel.

A sessão em questão permitiu uma contextualização farmacológica, em termos de mecanismo de ação, segurança, toxicidade, posologia, reações adversas, interações medicamentosas e aconselhamento farmacêutico, inerente a cada um dos produtos acima referidos.

Considero formações desta natureza particularmente benéficas, uma vez que permitem uma revisão de conceitos e uma tomada de consciência da atual conjuntura comercial. Devo ainda referir o facto de tais conhecimentos terem sido bastante úteis aquando do atendimento ao balcão, em virtude do facto de já dominar as particularidades inerentes aos produtos em

questão, o que permitiu um aconselhamento consciente e fundamentado com evidências científicas robustas.

3.10.2 Representantes/Delegados

Uma articulação das farmácias com os representantes da indústria farmacêutica, afigura-se como um cenário real e necessário ao correto funcionamento e dinamismo característico do espaço de saúde em questão.

No intervalo temporal referente ao estágio de base ao presente relatório, tive oportunidade de contactar com os referidos intervenientes, nomeadamente dos laboratórios Eau Thermale Avène, Caudalie e Aurovitas, onde me foi concedido o privilégio de assistir ao modo de atuação e postura requerida pela direção técnica no âmbito da negociação e defesa dos interesses, não apenas da farmácia, mas sobretudo do público em geral.

Considero pertinente referir que classifico a interação acima mencionada como altamente benéfica e necessária, perante o mercado altamente competitivo em que nos inserimos, onde a existência de parceiros de negócio se afigura como um importante fator de sucesso e, acima de tudo, potenciador da saúde da comunidade.

3.11 Medicamentos de Uso Veterinário

Numa sociedade onde a prática da existência de animais domésticos no seio do ambiente familiar se assume como uma realidade, a par da crescente e correta consciencialização dos direitos inerentes a qualquer forma de vida, urge uma atuação proativa das farmácias a este nível, ou seja, no que concerne aos medicamentos destinados a uma utilização veterinária.

A farmácia Ferrer apresenta um espaço - Espaço Animal - exclusivamente destinado ao cuidado veterinário, sendo uma das Farmacêuticas integrantes da equipa de trabalho, especialista na temática supra mencionada. Perante esta realidade, foi-me veiculada uma formação sucinta e completa, respeitante aos medicamentos desta natureza mais frequentemente solicitados, indicações terapêuticas subjacentes, esquemas posológicos preconizados e considerações especiais de utilização.

Tal como referido no parágrafo inicial desta secção, considero a medicação em questão da mais elevada importância e absolutamente necessária num ambiente de farmácia comunitária, tendo a sua requisição sido relativamente frequente aquando do atendimento ao balcão, pelo que a formação acima explicitada se assumiu como um importante ponto formativo, conducente a um aconselhamento devidamente fundamentado e a uma atuação alicerçada em evidências científicas robustas.

3.12 Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

3.12.1 Revisão Teórica e Aconselhamento Farmacêutico - Apresentação

Numa etapa imediatamente anterior à passagem para o atendimento ao balcão, foi-me solicitada a elaboração de uma apresentação teórica, respeitante a todos os aspetos inerentes ao aconselhamento farmacêutico referente à classe de analgésicos, antipiréticos, anti-inflamatórios e medicação antialérgica. A tarefa em questão traduziu-se numa mais-valia evidente para as etapas posteriores, em virtude de me ter permitido uma revisão de todos os aspetos inerentes a cada um dos medicamentos integrantes das classes em epígrafe, comumente solicitados em ambiente de farmácia de oficina e cujo conhecimento se assume como fulcral a todo e qualquer Farmacêutico.

3.12.2 Atendimento ao Público

O atendimento ao balcão, assume-se como uma das tarefas mais frequentes e importantes em contexto de farmácia comunitária, o qual pressupõe uma postura adequada e concordante com as necessidades, individualidade e características pessoais de cada utente. Entenda-se, neste sentido, que um conhecimento científico de excelência e baseado nas evidências científicas mais robustas se assume como um dos trunfos conducentes ao sucesso, isto é, a um atendimento da mais elevada qualidade, o qual se poderá traduzir, em última instância, na fidelização do utente.

No âmbito supra mencionado, devo referir que o mesmo foi por mim iniciado sensivelmente um mês após a início do estágio em questão, tendo o período de preparação, não obstante as demais tarefas por mim executadas, sido caracterizado por uma observação atenta da postura, modo de atuação e metodologias adotadas por cada um dos profissionais pertencentes aos recursos humanos. É certo que, a este nível, devemos ter sempre em linha de conta características individuais, uma vez que com o decorrer da atividade profissional cada um adquire os seus próprios métodos de trabalho, bem com uma doutrina de atendimento.

Uma das primeiras lições, veiculada em instâncias iniciais da minha passagem pela farmácia Ferrer, assentou na premissa de simpatia, atenção focada e atendimento personalizado a cada utente, onde uma avaliação inicial de cada caso se afigura como um dever, o qual permitirá conduzir o atendimento de forma alicerçada e congruente com as necessidades de cada indivíduo. Devo afirmar que a observação atenta e pormenorizada do atendimento de cada um dos profissionais constituiu um importante marco do meu estágio, o qual permitiu o início da construção de um método de trabalho próprio, tendo sentido um nível de confiança inicial que considero apropriado, em virtude do extenso período de observação e aprendizagem.

É certo que toda e qualquer atividade profissional que implique um contacto direto com o público, carece de uma dinâmica mental e emocional algo desenvolvida, em virtude da

diversidade de utentes, cada um dos quais com características de personalidade e convivência humana muito distintas, que visita o espaço em questão. Posso afirmar que certos atendimentos se traduziram em momentos nos quais fui chamado a fortalecer as valências em questão, encontrando-me atualmente bastante satisfeito com a conduta e postura adotadas, as quais acredito terem servido e honrado a filosofia preconizada pela direção técnica da farmácia Ferrer.

Uma das particularidades inerentes ao atendimento consiste na reserva de medicamentos frequentemente efetuada ao balcão (cujo preço de venda ao público - PVP - inerente pode ser ou não imediatamente saldado pelo utente), em virtude da falência de *stocks* pontual e absolutamente natural de determinados produtos, o que implica uma encomenda instantânea e eventual contacto com os fornecedores, por forma a satisfazer as suas necessidades. Em circunstâncias como a explicitada, o profissional deve redigir uma pequena observação, a qual deverá surgir no momento de receção das encomendas, por forma a que o colaborador responsável por esta tarefa possa colocar o(s) produto(s) em questão em local apropriado, consoante este(s) exiba(m) um valor correspondente já liquidado pelo utente ou não (locais esses distintos, porém bastante próximos dos balcões utilizados pelos profissionais de saúde, por forma a facilitar toda a dinâmica e fluxo natural do atendimento). Note-se ainda que, caso o utente já tenha apresentado a contribuição monetária correspondente ao(s) produto(s) implicado(s), este(s) deve(m) ser devidamente eliminado(s) do caderno de registos, preenchido aquando do ato de encomenda. Apraz-me referir que as tarefas em questão foram por mim executadas inúmeras vezes ao longo do estágio, o que contribuiu para o desenvolvimento de um raciocínio lógico e devidamente encadeado, em virtude da importância demarcada do sucesso das mesmas, tendo sempre como intuito primordial a saúde e satisfação do utente.

É certo que o advento da tecnologia se traduz em benefícios demarcados para a sociedade, nomeadamente no que concerne ao atendimento ao público, em virtude de disponibilizar determinadas ferramentas facilitadoras de todo o processo, entre as quais destaco o *software* Sifarma 2000, utilizado pela farmácia Ferrer. Contudo, é natural que por vezes se registem determinadas falhas e condicionalismos inerentes ao seu funcionamento, o que pode colocar pequenos entraves no processo de execução das tarefas ávidas da sua utilização, realidade pontualmente experienciada ao longo do estágio, porém pronta e rapidamente solucionada.

Devo afirmar que o atendimento ao balcão se assumiu como uma das tarefas mais frequentemente desenvolvidas ao longo do estágio tendo sido, sem margem para dúvidas, a mais apreciada, em virtude de certas características pessoais, que me fazem apreciar bastante o contacto com o público, bem como pelo facto de conduzir a uma utilização permanente de uma vasta gama de conhecimento científico, fomentando uma procura constante pela atualização conducente a um atendimento progressivamente mais coeso, dinâmico e eficaz. Acredito profundamente que a atitude assumida pelo Farmacêutico pode

ter um impacto tremendo na saúde e bem-estar dos utentes, pelo que defendo um discurso permanentemente tranquilo, harmonioso e pautado pela mais distinta simpatia e boa disposição, características por certo benéficas e potenciadoras do estado de espírito da comunidade.

3.12.3 Particularidades Inerentes à Dispensa de Medicamentos Psicotrópicos

A dispensa de medicamentos de cariz psicotrópico encontra-se envolta numa série de peculiaridades legais e pontos-chave, os quais devem ser meticolosamente respeitados, dada a natureza singular das moléculas em questão.

Deste modo, e tal como transmitido ao longo do estágio, após indicação clara do(s) medicamento(s) a ser dispensados, deve-se proceder à introdução do plano de participação associado (caso este não tenha sido inserido automaticamente), momento após o qual o próprio sistema solicita indicação quanto aos dados identificadores do indivíduo que se encontra responsável pelo ato de levantamento da medicação, bem como do médico prescriptor. Uma vez atingido o término do atendimento, é emitido um documento correspondente ao(s) psicotrópico(s) dispensado(s), o qual deverá ser anexado à cópia do receituário de origem, depois de devidamente rubricada pelo adquirente.

Tomo a liberdade de mencionar que a cópia supra mencionada, bem como o documento comprovativo da dispensa, deve ser conferida e rubricada pelo DT, por forma a ser arquivado em local devidamente reservado para o efeito.

Considero os procedimentos acima expostos, os quais tive oportunidade executar diversas vezes, como da mais elevada pertinência e repletos de uma lógica operacional ímpar, a qual promove a segurança da medicação em questão, bem como uma proteção do profissional encarregue da dispensa, uma vez que a margem para fatores desviantes é claramente diminuta, em virtude do número de pontos de verificação bastante considerável.

3.13 Casos Particulares de Preparação e Dispensa de Medicação

3.13.1 Agregados Populacionais - Monforte da Beira e Malpica do Tejo

A dispensa e entrega de medicação às populações anexas à cidade de Castelo Branco, designadamente Malpica do Tejo e Monforte da Beira, assume-se como uma realidade da farmácia Ferrer.

Assim sendo, permito-me referir que o aviamento à aldeia de Malpica do Tejo é realizado todas as quartas e sextas-feiras, sendo que a preparação da medicação destinada ao segundo agregado populacional mencionado, tem lugar às quartas e quintas-feiras.

Todo o ato de dispensa tem por base as prescrições confiadas à farmácia, bem como uma pesquisa pormenorizada acerca da medicação habitualmente realizada por cada utente, sendo a interpretação e espírito crítico uma constante de todo o processo.

Uma vez finalizada a preparação da medicação, um dos colaboradores da equipa dirige-se a cada um dos agregados populacionais acima explicitados, honrando o compromisso de respeito permanente e serviço de excelência, assumido pela farmácia perante os seus utentes, finalizando assim a cadeia de operações inerente a este processo.

Foi-me concedida a oportunidade de preparar, por diversas vezes, a medicação destinada a cada um dos locais em questão, o que permitiu uma tomada de consciência quanto às patologias e abordagens farmacológicas instituídas nas populações em epígrafe, bem como uma revisão dos mecanismos de ação, efeitos adversos, esquema posológico e considerações especiais, inerentes a cada um dos medicamentos dispensados. Tal facto, constituiu um importante fator de crescimento e confiança para o atendimento ao balcão, bem como um marco fulcral no que concerne à consulta de informação científica e consequente revisão de conceitos teóricos.

3.13.2 Santa Casa da Misericórdia de Castelo Branco

O período no qual decorreu o estágio conducente à elaboração deste relatório, coincidiu com o mês destacado (mediante uma escala rotativa aplicada a todas as farmácias do distrito) para a farmácia Ferrer - maio - no âmbito da preparação e subsequente dispensa de medicação à Santa Casa da Misericórdia de Castelo Branco, a qual assume moldes muitos semelhantes aos explicitados anteriormente para os agregados populacionais de Monforte da Beira e Malpica do Tejo.

Traçando uma análise crítica e retrospectiva, posso afirmar que o ritmo de trabalho e eficiência requerida para o período em epígrafe, permitiu o fortalecimento de inúmeras valências essenciais a uma prática profissional frutífera e balanceada, entre as quais destaco a importância do trabalho em equipa, competências de gestão de tempo e *stress*, bem como uma mediação adequada do tempo disponibilizado para a execução de cada tarefa, tendo sempre como linha principal de atuação um conhecimento farmacológico de excelência, alicerçado num aconselhamento farmacêutico baseado nas evidências científicas mais robustas.

3.13.3 Realização de Orçamentos e Dispensa de Medicação à Cáritas

A farmácia Ferrer assume-se como o ponto de dispensa de medicação à Cáritas Interparoquial de Castelo Branco, sendo que em virtude da conjuntura económica característica dos membros da referida instituição, deve-se verificar uma tentativa constante em dispensar a medicação economicamente mais confortável, mantendo permanentemente elevadíssimos padrões de segurança e efetividade farmacológica, conducente a uma promoção da saúde e bem-estar dos utentes.

Deste modo, uma das tarefas de cariz diário, inerente à realidade acima mencionada, consiste na realização de orçamentos, em impresso próprio, tendo por base as prescrições apresentadas e mantendo a premissa de cedência do medicamento economicamente mais viável. Note-se que todo e qualquer orçamento emitido, deve ser devidamente rubricado e datado pelo profissional de saúde, o qual toma a liberdade de carimbar o documento em questão, comprovando deste modo a autenticidade e veracidade do mesmo.

No que concerne à dispensa de medicação, um dos pontos-chave assenta na necessidade de autorização, por parte da Cáritas, numa situação de comparticipação por parte da mesma, devendo ser claro o montante comparticipado. Considero pertinente mencionar que a entidade supra apresentada pode deliberar a comparticipação parcial de cada uma das prescrições, situação merecedora de particular atenção por parte do operador. Note-se que, independentemente da situação verificada, isto é, de comparticipação total ou parcial por parte da instituição supra mencionada, deve ser sempre registada uma venda de carácter suspenso, ao abrigo da conta especificamente destinada ao efeito, a qual será liquidada *a posteriori*, em função do(s) valor(es) comparticipado(s).

Apraz-me mencionar o facto de ter tido a oportunidade de executar, por diversas vezes, as duas tarefas acima referidas, o que me permitiu desenvolver um conhecimento pormenorizado acerca do modo de funcionamento do *software* informático Sifarma 2000, no que concerne à seleção do medicamento cujo PVP se afigura como mais favorável, bem como o contacto com metodologias algo distintas do atendimento tradicional e das demais realidades subjacentes. Uma tomada de consciência quanto à missão desenvolvida pela Cáritas foi igualmente possível, tendo o contacto com cada um dos utentes permitido uma consolidação do espírito humanitário e de interajuda, permanentemente fomentado ao longo do estágio.

3.13.4 Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

Em virtude da afluência de doentes e eventuais particularidades legais inerentes à aquisição de medicamentos por parte dos organismos de saúde pública, onde se insere a Unidade Local de Saúde (ULS) de Castelo Branco, a farmácia Ferrer é frequentemente chamada a suprimir determinadas falhas de *stocks*, respeitantes a certos medicamentos.

Importa ressaltar que estes episódios implicam um procedimento próprio de faturação, sendo os valores em questão liquidados posteriormente, mediante uma simbiose plena entre os serviços de contabilidade de cada um dos intervenientes.

Ao longo do período de estágio, deparei-me com diversas situações como a supra mencionada, o que permitiu a consolidação de determinados detalhes técnicos inerentes ao atendimento e realização de diferentes formas de faturação, bem como uma interação profícua com futuros colegas de profissão, porém inseridos numa realidade algo distinta.

3.14 Preparação de Medicamentos

3.14.1 Medicamentos Manipulados

A farmácia Ferrer, enquanto foco permanente e integral de promoção da saúde, apresenta um padrão de preparação de medicamentos manipulados algo frequente, tarefa que tive oportunidade de observar e executar diversas vezes. Note-se que se entende por manipulado, “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparada e dispensada sob a responsabilidade de um Farmacêutico” (5).

Perante a realidade supra mencionada, tomo a liberdade de enumerar os medicamentos manipulados nos quais tive oportunidade de participar ativamente:

- ✓ Papéis de fosfato de sódio di-básico anidro (Anexo 3.6);
- ✓ Pomada de testosterona;
- ✓ Solução aquosa de ácido acético a 2%.

Tal como permanentemente explicitado ao longo do presente relatório, a qualidade assume-se como uma das características mais demarcadas da farmácia em epígrafe, motivo pelo qual a preparação de todos os medicamentos manipulados decorre em espaço próprio - laboratório devidamente destinado e equipado, de acordo com todos os requisitos legais (1), para o efeito.

De notar que a preparação de medicamentos manipulados só pode ser realizada pelo Farmacêutico DT, ou por pessoal devidamente habilitado por e este explicitamente autorizado. Assim sendo, todas as Farmacêuticas da farmácia Ferrer dispõem das competências científicas, legais e éticas, bem como a respetiva autorização necessária à prática em análise (1), pelo que executam frequentemente a preparação, não apenas das prescrições que chegam à farmácia, bem como das que lhes são solicitadas por parte de outras, as quais não realizam a preparação alvo de abordagem na presente secção.

Assume-se ainda como aspeto da mais elevada pertinência, o facto de me terem sido veiculadas todas as noções de segurança, higiene e conduta a adotar antes, durante e após a tarefa em questão, tendo a componente de rotulagem sido extensivamente abordada, sempre que era chamado a preparar um medicamento manipulado. No que às matérias-primas presentes na farmácia diz respeito, informo que todas se encontravam de acordo com os requisitos legais preconizados, tendo-me sido reforçada a importância da confirmação dessas mesmas especificações aquando da sua receção, tendo sempre como publicação condutora, a Farmacopeia Portuguesa ou Europeia (5).

Considero a preparação de medicamentos manipulados como uma das componentes mais interessantes e aliciantes em farmácia de oficina, dado o tradicionalismo que representa e conexão ímpar com a génese da profissão, motivo pelo qual apreciei bastante todas as preparações em que tive oportunidade de participar. Apraz-me ainda referir o facto de ter

podido constatar que a maior parte dos medicamentos manipulados preparados se destinarem a um uso pediátrico, em virtude de uma grande percentagem das preparações comerciais não apresentar uma dosagem adequada a este tipo de utilização.

3.14.2 Preparações Extemporâneas

A estabilidade de certas moléculas pode constituir um entrave à sua formulação, motivo pelo qual certas preparações carecem de uma reconstituição prévia à sua dispensa e consequente toma - preparações extemporâneas - como forma de garantir a aumentar a sua estabilidade.

A farmácia Ferrer é chamada a preparar, com uma frequência algo frequente, diversas formulações desta natureza, sobretudo no que concerne a medicamentos de uso pediátrico. Assim sendo, tomo a liberdade de mencionar o medicamento Clamoxyl 250mg/5mL pó para suspensão oral, o qual tive a oportunidade de preparar e dispensar diversas vezes. Note-se que, numa fase inicial, deve promover-se a libertação de eventuais partículas de pó adsorvidas às paredes do recipiente, momento após o qual se deve adicionar água destilada até perfazer o volume preconizado para a preparação (devendo a adição em questão assumir um carácter bifásico), a qual deve ser agitada vigorosamente por forma a concluir o processo.

Considero pertinente ressaltar a importância de indicar ao utente, de forma clara e objetiva, a posologia recomendada pelo clínico e condições indicadas para a conservação, a par do conselho de agitação forte, prévia a cada toma, em virtude de se tratar de uma suspensão, uma vez que só assim podemos garantir uma disposição uniforme do princípio ativo.

3.15 Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia Ferrer

3.15.1 Testes Bioquímicos e Medição de Parâmetros Físicos

A farmácia Ferrer coloca à disposição dos seus utentes um vasto conjunto de testes de natureza bioquímica, bem como a medição de certos parâmetros físicos, os quais tive oportunidade de realizar inúmeras vezes. De ressaltar que tais medições são sistematicamente realizadas num ambiente tranquilo, harmonioso e pautado pela mais distinta privacidade, aspeto essencial à execução dos mesmos e posterior aconselhamento.

Tomo a liberdade de enumerar os testes disponibilizados, os quais tive oportunidade de observar e executar ao longo do estágio em análise:

- ✓ Colesterol;
- ✓ Glicémia;
- ✓ Triglicéridos;
- ✓ Pressão arterial;
- ✓ Pesagem.

Numa etapa inicial, prévia à execução dos testes supra mencionados, foi-me solicitada uma revisão de todos os fundamentos teóricos, bem como dos valores de referência correspondentes a cada medição disponibilizada e posterior aconselhamento, quer em caso de valores considerados normais, quer em situações de medições pautadas por resultados algo desviantes. Um dos aspetos de enfoque caracterizou-se pelos procedimentos de segurança e conduta a adotar, consoante a medição efetuada, o que mereceu o meu melhor empenho e atenção. Note-se que uma vez concluídos os testes, a farmácia Ferrer oferece aos seus utentes um cartão de registo, por forma a cada um possa conduzir sua própria monitorização ou, em casos mais concretos, apresentar os dados correspondentes ao clínico, para análise posterior.

Considero a temática em questão como sendo da mais elevada relevância, em virtude do papel ativo do farmacêutico na comunidade, onde a promoção de estilos de vida saudáveis se apresenta como um imperativo. Os testes físicos e bioquímicos apresentam potencial para a referida promoção e monitorização, em virtude de traduzirem a dinâmica de diversos processos fisiológicos, potencialmente indicadores do estado de saúde do utente.

3.15.2 Serviços Disponibilizados

O Farmacêutico tem vindo a assumir um papel cada vez mais ativo, no que concerne à promoção de uma sociedade próspera, saudável e pautada por uma população educada e consciente. Deste modo, a farmácia Ferrer reconhece a importância de oferecer aos seus utentes um vasto conjunto de serviços integrados na fomentação da saúde, entre os quais se destaca:

- ✓ Podologia;
- ✓ Audiologia;
- ✓ Nutrição;
- ✓ Fisioterapia;
- ✓ Cessação tabágica;
- ✓ Administração de vacinas e injetáveis: note-se que no âmbito das vacinas não integrantes do Plano Nacional de Vacinação (PNV), a sua administração é assegurada por duas das Farmacêuticas pertencentes ao núcleo de recursos humanos da farmácia, as quais possuem formação específica na área; quanto à administração de injetáveis, a farmácia Ferrer conta com a disponibilidade e mestria de uma equipa de três Enfermeiros, aptos à tarefa em questão e com flexibilidade suficiente para deslocações, inclusive ao domicílio.

Perante a realidade acima exposta, foi-me solicitado o agendamento de diversas sessões e consequente confirmação das mesmas, junto dos utentes.

Em virtude do facto de a mobilidade de certos cidadãos poder estar condicionada por fatores de natureza amiúde díspar, é igualmente disponibilizado um serviço de entrega de medicação ao domicílio, operacionalizado por um dos membros da equipa, pelo que me foi concedida a oportunidade de analisar o modo como todo o processo decorre e perceber os fundamentos geográficos e populacionais de base ao serviço em questão.

De notar que no segmento final do estágio, foi lançado o serviço de preparação individualizada da medicação, onde a farmácia Ferrer se disponibiliza a preparar a medicação, semanal e/ou mensalmente, dos utentes interessados, a qual assume uma disposição física devidamente compartimentada e pautada por uma apresentação lógica e intuitiva, que facilita em grande medida as tomadas, respeitando todas as características físico-químicas e condições de conservação da medicação. Com a introdução do serviço em análise, pude acompanhar a construção do modelo protótipo e conseqüente apresentação, junto da comunidade, desta nova abordagem veemente centrada no utente.

3.16 Ações de Cariz Comunitário

3.16.1 Dia Internacional Sem Tabaco

Uma das ações de sensibilização na qual me foi concedido o privilégio de participar ativamente, consistiu na campanha de consciencialização da importância da cessação tabágica, a qual teve lugar no dia 31 de maio - Dia Internacional Sem Tabaco. Por forma a alcançar os objetivos preconizados, convidámos os utentes a deixar o seu maço de tabaco em casa ao longo do dia, devendo suprimir o desejo nicotínico com recurso a rebuçados sem açúcar, os quais tivemos todo o gosto em oferecer. Adicionalmente, foram distribuídos panfletos de sensibilização, tendo sido igualmente reforçada a menção ao serviço de cessação tabágica, também disponibilizado pela farmácia Ferrer.

Considero pertinente enaltecer o esforço desenvolvido por toda a equipa, no sentido de fazer desta campanha um sucesso, tendo o resultado final sido claramente positivo e conducente à motivação dos recursos humanos envolvidos. A título pessoal, encarei este como um desafio bastante aliciante, no qual tive o gosto de participar em termos organizacionais, nomeadamente na sugestão do *slogan* utilizado para a campanha, a qual foi difundida através de diversos meios de comunicação.

3.16.2 Terceira Caminhada Farmácia Ferrer

O período durante o qual decorreu o estágio de base ao presente relatório, coincidiu com a realização da terceira edição da Caminhada da Farmácia Ferrer (5 de junho), uma manhã meticulosamente planeada, com o intuito de promover hábitos de vida saudáveis junto da comunidade e alertar todos os participantes para os benefícios da prática de exercício físico.

A atividade em questão, a qual contou com a presença de cerca de cento e cinquenta participantes, decorreu durante o período da manhã, tendo sido percorrido um percurso de aproximadamente dez quilómetros, num ambiente de alegria e descontração. Verificou-se a distribuição de água e pequenos reforços alimentares ao longo do percurso, tendo a atividade culminado com a realização de uma aula de carácter lúdico (recorrendo a uma das mais recentes tendências desportivas - *Zumba*), no Jardim Municipal da cidade de Castelo Branco.

No que concerne a todo o processo organizacional, devo referir que a atividade supra mencionada se traduziu como uma forma de fortalecer o espírito e bom ambiente caracterizadores da equipa com a qual tive o enorme gosto de crescer e trabalhar, tendo assumido a função de conduzir os participantes ao longo do percurso e garantir o bem-estar e segurança dos mesmos. Nos dias que antecederam a realização do evento, foi-me igualmente autorizada a participação no processo de preparação dos *kits* distribuídos aos participantes, antes do início da atividade.

3.16.3 Segunda Ação de Beleza - SPA Caudalie

A sessão em questão, realizada dia 11 de maio, assumiu-se como um gesto de carinho, respeito e atenção promovido pela farmácia Ferrer, onde cerca de vinte clientes habituais foram presenteados com uma sessão de trinta minutos, durante os quais uma especialista da conhecida marca francesa de dermocosmética Caudalie, analisou meticulosamente o estado da pele de cada um destes, tendo selecionado e aplicado, a título absolutamente gratuito, o tratamento mais adequado a cada um.

Apraz-me referir que a satisfação se afigurou como a palavra de ordem ao longo do dia, a qual se se encontrava claramente espelhada nos rostos de cada um dos felizes contemplados com o tratamento em epígrafe.

Com a realização da ação de beleza apresentada, foi-me possível consolidar a já presente consciência da necessidade de respeitar, prezar e, de certa forma, presentear os utentes que nos procuram, no sentido de promover a sua felicidade e bem-estar, uma vez que a missão de qualquer profissional de saúde deve assentar precisamente nessa premissa: a de promoção constante e alicerçada num conhecimento científico e humanitário de excelência, da saúde e gosto pela vida de cada um dos utentes. Devo ainda referir que a presença de uma representante da marca em questão, especializada em cuidados de rosto, permitiu-me uma revisão de todos os conceitos teóricos associados a cada um dos produtos comercializados, em consequência da formação que me foi gentilmente veiculada.

3.17 Programa VALORMED

A farmácia Ferrer assume-se como uma das aderentes ao amiúde conhecido programa VALORMED, o qual apresenta como filosofia primordial a de garantir uma recolha e destruição

em segurança, de acordo com todos os requisitos de respeito ambiental, de todos os produtos farmacêuticos (compreendendo não apenas a forma farmacêutica em questão, como também todo o tipo de acondicionamento - cartonagem, *blisters*, frascos, ampolas - e respetivos folhetos informativos) (6).

Tomo a liberdade de mencionar, de forma sucinta, o fluxograma inerente ao processo supra mencionado: a rede de intervenientes tem início com o utente, o qual cumpre o dever cívico de entregar na farmácia os produtos farmacêuticos com validade expirada ou que já não utiliza; de seguida, o operador que o recebe (Farmacêutico ou Técnico de Farmácia) deve colocar os referidos itens num contentor (facultado pela própria VALORMED) o qual se encontra num local devidamente alocado para o efeito, próximo da zona de atendimento, porém inacessível ao público em geral; uma vez atingida a capacidade máxima do contentor, o mesmo deve ser pesado (sendo o respetivo valor registado) e encaminhado, mediante intervenção de um dos armazenistas, para a VALORMED, a qual se encarrega da sua correta destruição.

Ao longo do estágio, tive oportunidade de contribuir ativamente para o projeto em epígrafe, mediante recolha de produtos farmacêuticos inutilizados e subsequente fecho e pesagem de cada contentor. Considero esta ação como sendo claramente fulcral, em virtude das crescentes preocupações ambientais e necessidade emergente de garantir uma destruição adequada dos demais produtos farmacêuticos, uma vez que urge uma consciencialização pública para o facto de a “vida de um medicamento” inutilizado não terminar na casa do utente, devendo o mesmo ser encaminhado para as entidades competentes.

3.18 Cartão de Pontos e Revista - Saúde

A farmácia Ferrer constitui parte integrante da rede das Farmácias Portuguesas, a qual contempla o Projeto Saúde - cartão de pontos e revista, ambos com a mesma nomenclatura.

No que concerne ao cartão em epígrafe, o mesmo permite a acumulação de pontos, os quais são passíveis de ser trocados por vales monetários ou produtos constantes em catálogo próprio, consoante o patamar atingido. De ressaltar que cada MNSRM oferece uma acumulação correspondente ao seu PVP, não sendo atribuídos pontos a medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). O cartão alvo de menção apresenta um carácter absolutamente gratuito, podendo o mesmo ser associado a mais do que uma pessoa, respeitando assim a união e harmonia preconizada e desejada a todos os agregados familiares.

No âmbito da revista Saúde, a mesma exhibe uma publicação mensal, sendo o seu intuito primordial o de fomentar práticas saudáveis junto da população, através da partilha de artigos de natureza científica relevante e acessível ao público em geral, bem como com recurso ao testemunho de figuras públicas, como apresentadores de televisão ou desportistas.

Atente-se para o facto de a publicação em epígrafe conceder ainda vales de desconto extra, em determinados produtos comercializados na farmácia, exibindo esta um cariz inteiramente gratuito.

Ao longo do período de estágio referido em instâncias iniciais, foi-me solicitada a criação e/ou atualização das fichas inerentes ao cartão Saúde, bem como a concessão de inúmeros vales de desconto. Note-se que determinadas falhas técnicas, inerentes a uma atualização do sistema, conduziram a diversos contactos com a Associação Nacional das Farmácias (ANF), com o intuito de as solucionar de forma rápida e eficaz, o que me permitiu desenvolver um espírito prático, dinâmico e eficiente. No que concerne à abordagem no âmbito da revista Saúde, tomei a liberdade de distribuir diversos exemplares, aquando do atendimento, mencionando sempre os benefícios constantes na edição em questão, prática essa sistematicamente posterior a uma análise pessoal, no que concerne ao conteúdo de cada edição.

3.19 Procedimentos Administrativos de Gestão

3.19.1 Gestão de Devoluções

Tal como pontualmente difundido pela comunicação social, verifica-se a emissão de circulares informativas, emanadas pelo INFARMED, as quais referem particularidades impeditivas da permanência de determinados lotes de medicamentos no mercado. Perante uma situação desta natureza, a farmácia deve emitir uma nota de devolução, por forma a que o armazenista correspondente possa proceder à recolha do(s) lote(s) em questão, para posterior eliminação. Atente-se para o seguinte fluxograma elucidativo da ação em epígrafe:

Encomendas - Gestão de Devoluções - Indicação do fornecedor - Indicação do produto e respetivo lote - Justificação do motivo inerente à devolução - Finalização

Note-se que este processo implica a emissão de três exemplares de devolução, dois dos quais se destinam ao transportador, sendo um destes arquivado na farmácia emissora da devolução.

Perante a realidade supra apresentada, devo afirmar que fui chamado a executar a tarefa em questão, de forma naturalmente pontual ao longo do estágio, o que permitiu compreender de forma clara e fundamentada todas as operações inerentes à mesma, bem como os motivos potenciadores desta, focando-me constantemente numa perspetiva de segurança do utente.

3.19.2 Gestão de Quebras

É natural que no decorrer do funcionamento característico de uma farmácia, seja necessária a utilização interna de determinados produtos (entenda-se, a título de exemplo, álcool etílico, água destilada, compressas, entre outros), os quais devem ser eficaz e prontamente removidos dos *stocks* existentes na farmácia. Deste modo, urge um conhecimento e

consequente execução dos procedimentos inerentes ao processo de registo de quebras em farmácia comunitária. Assim sendo, atente-se para o seguinte fluxograma elucidativo da prática em epígrafe, o qual preconiza a utilização do *software* Sifarma 2000:

Produtos - Quebras - Gestão de Quebras - Indicação do produto em questão - Aprovação da quebra

Permito-me mencionar o facto de ter executado esta tarefa pontualmente, sempre que registada uma situação de necessidade de utilização interna de determinado produto. Considero esta como uma tarefa da mais distinta pertinência, em virtude da importância da manutenção de *stocks* corretos, respeitantes a todos os produtos existentes na farmácia, uma vez que apenas deste modo é possível gerir de forma fundamentada e coesa todo o processo de aquisição conducente à supressão dos itens em falta.

3.20 Contabilidade

A componente de faturação e contabilidade, assume-se como essencial ao bom funcionamento e desempenho lucrativo de uma farmácia, motivo pelo qual uma atuação regrada e focada na atual conjuntura económica constitui um imperativo.

No âmbito da área em epígrafe, importa referir que toda a faturação correspondente ao SNS deve ser enviada, com um carácter mensal, até ao dia cinco de cada mês, para o Centro de Conferências de Faturação (CCF), fazendo-se acompanhar do respetivo receituário e verbetes associados. O Centro em questão é responsável pela conferência de todo o receituário, bem como da faturação associada, sendo que em caso de serem detetadas gralhas, as receitas em causa são devolvidas para a farmácia, a qual tem oportunidade retificar o erro e reenviar a(s) receita(s) implicadas, juntamente com a documentação do mês seguinte. De notar que sempre que o receituário não faça parte do SNS, este deve ser enviado para a ANF, a qual encaminhará cada receita para o organismo correspondente (Medis-CTT, Caixa Geral de Depósitos, EDP, Multicare, Sindicato dos Bancários Sul e Ilhas, entre outros), por forma a que estes possam devolver a respetiva participação à ANF. No âmbito em questão, importa mencionar uma importante empresa da referida Associação, designada Finanfarma, a qual é responsável pelo reembolso monetário das farmácias, no que concerne às participações registadas, até ao dia vinte de cada mês.

Devo ainda mencionar o facto de os procedimentos supra mencionados não serem aplicados no âmbito da nova metodologia inerente ao receituário eletrónico/desmaterializado, dada a componente eletrónica que o caracteriza.

Apraz-me referir o facto de ter tido oportunidade de acompanhar as tarefas e consequentes fluxogramas característicos do processo de gestão e contabilidade, o que me conferiu uma visão holística da realidade económica, legal e burocrática das farmácias comunitárias. Numa

perspetiva crítica, considero que a área de intervenção em questão se assume como sendo da mais elevada importância e nitidamente fulcral à componente lucrativa da farmácia, sendo por isso essencial ao Farmacêutico o seu entendimento e subsequente atuação, motivo pelo qual me interessei e procurei acompanhar as tarefas supra mencionadas.

3.21 Conclusões e Notas Finais

A sociedade em que nos inserimos oferece-nos, diariamente, um vasto conjunto de desafios, para os quais a proatividade, versatilidade, dinamismo, multidisciplinariedade e empenho se assumem como a força motriz conducente ao sucesso.

A oportunidade que me foi concedida, ao poder realizar o estágio referente à componente de farmácia comunitária na distinta e ilustre farmácia Ferrer, traduziu-se num período de intenso crescimento, aprendizagem e consciencialização para áreas de intervenção até então menos exploradas e, conseqüentemente, cujo potencial não dominava de forma tão clara. Assim sendo, apresento o meu mais profundo agradecimento, respeito e carinho para com a equipa em questão, com especial destaque para a Dra. Sílvia Rodrigues, que se mostrou permanentemente incansável no que concerne à integração, interajuda e veiculação de conhecimento.

Na ótica que pauta a minha pessoa, considero urgente uma tomada de consciência, por parte das faixas etárias mais jovens, no que diz respeito à necessidade de uma atitude interventiva e espírito de sacrifício, noções que vi fomentadas aquando do período em questão e que, por certo, se traduzirão no modo de atuação que caracterizará o meu percurso farmacêutico.

Permito-me concluir com a força condutora da minha intervenção, a qual motiva diariamente todos os atos operados em sociedade. Deste modo, “sejamos a mudança que queremos ver no mundo”.

3.22 Referências Bibliográficas

1. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. Ordem dos Farmacêuticos. 3ª edição ed2009.
2. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
3. About Us. KAIZEN INSTITUT [Available from: <https://in.kaizen.com/>].
4. Formulário Galénico Português. Capítulo 3. Ponto 3.1 [Available from: <https://pt.scribd.com/doc/111027196/Formulario-Galenico-Portugues>]
5. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
6. VALORMED. [Available from: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/18>].

Anexos

Anexo 2.1 - Impresso para pedido de Autorização de Utilização Excepcional.

Anexo 2.2 - Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos: Anexo VII, publicado pela Portaria nº 981/96, de 8 de junho.

Anexo 2.3 - Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos: Anexo X, publicado pela Portaria nº 981/96, de 8 de junho.

Anexo 2.4 - Equipamento Automatizado - *Kardex*.

Anexo 2.5 - Medicamentos Hemoderivados: ficha de requisição, distribuição e administração (Via Farmácia).

Anexo 2.6 - Medicamentos Hemoderivados: ficha de requisição, distribuição e administração (Via Serviço).

Anexo 2.7 - Folheto Informativo - Uso Racional e Responsável do Medicamento.

Anexo 2.8 - Implementação de Armazéns Avançados no Centro de Saúde de São Miguel.

Anexo 2.9 - Poster alusivo aos Medicamentos de Alerta Máximo em ambiente hospitalar.

Anexo 3.1 - “Papel Circassiano” produzido e comercializado pelo Dr. José Pedro Xavier Rodrigues.

Anexo 3.2 - Secção de Dermocosmética.

Anexo 3.3 - Secção de Ortopedia, Geriatria e Lesões Desportivas.

Anexo 3.4 - Quadro *Kaizen*.

Anexo 3.5 - Termohigrómetro.

Anexo 3.6 - Preparação de papéis farmacêuticos de fosfato de sódio di-básico anidro.

Anexo 2.1 - Impresso para pedido de Autorização de Utilização Excecional.

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL MEDICAMENTOS DE USO HUMANO <i>IMPRESSO DE USO OBRIGATÓRIO PELOS REQUERENTES</i>			
Exm ^o . Senhor Presidente do Conselho de Administração do INFARMED			
Pretende esta entidade licenciada para a aquisição directa de medicamentos, ao abrigo do disposto na alínea a) do artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, solicitar AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL para o medicamento abaixo indicado, ao abrigo do despacho:			
Deliberação n.º 105/CA/2007			
a) – Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido <input type="checkbox"/>		b) – Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico <input type="checkbox"/>	
Por se tratar de um medicamento que não possui AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO (AIM) em Portugal e se destinar a doentes em tratamento neste estabelecimento de saúde, com vista a satisfazer as necessidades para o próximo ano de, solicito a V. Ex ^o . se digne autorizar a sua utilização especial, nos seguintes termos:			
Requerente:			
Morada:			
Código postal:	Tel S.F.:	Fax S.F.:	
V/ N.º de Pedido:	V/data:		
Nome do medicamento:			
Substância(s) Activa(s):			
Forma farmacêutica:			
Dosagem:	Pertence ao F.H.N.M.: SIM <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		
Quantidade:	Apresentação:		
Preço por unidade (c/IVA):	Estimativa/Despesa (c/IVA):		
Titular da A.I.M.:	País da A.I.M.:		
Fabricante:	País/fabrico:		
Libertador de lote*:	País/lib. de lote*:		
Distribuidor do país de procedência:	País/Procedência:		
Distribuidor em Portugal*:	Alfândega*:		
Derivado do Plasma <input type="checkbox"/> Alergeno <input type="checkbox"/> Vacina <input type="checkbox"/> Radiofármaco <input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> INSTRUÇÃO AO ABRIGO DO ARTIGO 10.º DA DELIBERAÇÃO N.º 105/CA/2007. Documentação enviada ao INFARMED pelo requerente ou por outra entidade _____ juntamente com a AUE n.º _____ autorizada para o ano ____*.			
<input type="checkbox"/> PEDIDO DE ALTERAÇÃO DA QUANTIDADE inicialmente requerida na AUE n.º _____, autorizada em ____/____/____ Justificação _____ _____ _____			
Assinatura do Director Clínico (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):			

* Se aplicável

Este impresso pode ser fotocopiado

Anexo 2.2 - Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos: Anexo VII, publicado pela Portaria nº 981/96, de 8 de junho.

ANEXO VII

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 _____/_____
Nota de encomenda N.º _____/_____

(Nos termos do art.º 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro)

Requisita-se a _____

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES				QUANTIDADE	
N.º de Código	Designação	Forma Farmac.	Dosagem	Pedida	Fornecida
Carimbo da entidade requisitante			D.T. ou Farmac. Responsável _____ N.º de insc na O. F. _/_/_/_/_/_ Data _/_/_/_____ Ass. legível _____		
Carimbo da entidade fornecedora			Director Técnico _____ N.º de insc na O. F. _/_/_/_/_/_ Data _/_/_/_____ Ass. legível _____		

Anexo 2.3 - Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos: Anexo X, publicado pela Portaria nº 981/96, de 8 de junho.

ANEXO X⁵

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS 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

Serviços Farmacêuticos
do

Código

SERVIÇO
SALA

Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do Doente	Cama/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
Total					Total	

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituo Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto. Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ___/___/___ Recebido por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ___/___/___
---	--	--

Anexo 2.4 - Equipamento Automatizado - Kardex.



Anexo 2.7 - Folheto Informativo - Uso Racional e Responsável do Medicamento.

É possível poupar:

- ✓ 211.000 milhões € com a **adesão à terapêutica**;
- ✓ 48.000 milhões € com a utilização do **medicamento no tempo certo**;
- ✓ 41.000 milhões € através da **otimização do uso de antibióticos**;
- ✓ 33.000 milhões € através da **diminuição de erros de medicação**;
- ✓ 22.000 milhões € com a **utilização responsável de genéricos**.

Dê uma nova vida aos medicamentos fora de validade



SOMOS TODOS
responsáveis!

Uso Racional e Responsável do Medicamento



Anexo 2.8 - Implementação de Armazéns Avançados no Centro de Saúde de São Miguel.



Anexo 2.9 - Poster alusivo aos Medicamentos de Alerta Máximo em ambiente hospitalar.

Medicamentos de Alerta Máximo em Meio Hospitalar

Gonçalves T.; Martins J.; Gardete, R; Queimado S. Serviços Farmacêuticos da ULSCB



- Os **medicamentos de alerta máximo** são medicamentos:
- Com risco acrescido de provocar dano significativo ao doente, quando utilizados incorretamente;
 - Com maior probabilidade de causar danos graves, ou mesmo mortais.
 - Apresentam, designadamente, margem terapêutica estreita ou potenciais efeitos adversos graves.

Para aumentar a segurança...

- ✓ Identificação dos Medicamentos de Alerta Máximo disponíveis;
- ✓ Etiquetas sinalizadoras e alertas automatizados;
- ✓ Protocolos e folhas pré-impressas;
- ✓ Centralizar processos passíveis de erro.
- ✓ Limitar o acesso aos MPP;
- ✓ Centralizar a preparação de misturas intravenosas nos SF;
- ✓ Implementar técnicas de **dupla verificação**;
- ✓ Proceder à **validação** e dispensa em dose unitária.

Os erros associados a estes medicamentos não são forçosamente mais frequentes. Porém, as **consequências** são **mais graves!**

Norma da DGS nº 014/2015 de 06/08/2015



Exemplos da Lista Interna de Medicamentos Potencialmente Perigosos da ULSCB:

<u>Acarbose</u>	<u>Acenocumarol</u>
<u>Adrenalina</u>	<u>Alteplase</u>
<u>Amiodarona</u>	<u>Bupivacaína</u>
<u>Digoxina</u>	<u>Dobutamina</u>
<u>Dopina</u>	<u>Efedrina</u>
<u>Enoxaparina</u>	<u>Gliclazida</u>
<u>Heparina</u>	<u>Corticosteroides</u>
	<u>Depot</u>

Anexo 3.1 - “Papel Circassiano” produzido e comercializado pelo Dr. José Pedro Xavier Rodrigues.



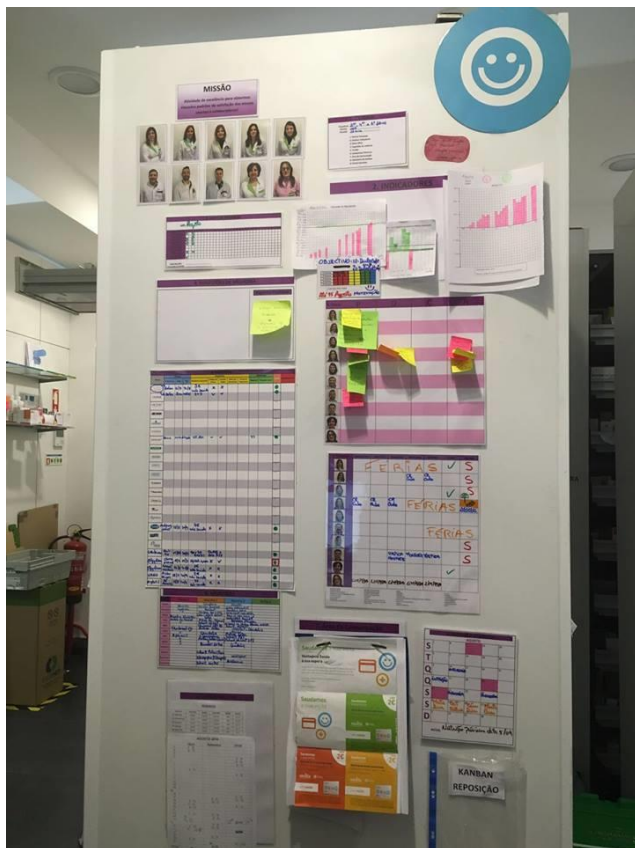
Anexo 3.2 - Secção de Dermocosmética.



Anexo 3.3 - Secção de Ortopedia, Geriatria e Lesões Desportivas.



Anexo 3.4 - Quadro Kaizen.



Anexo 3.5 - Termohigrómetro.



Anexo 3.6 - Preparação de papéis farmacêuticos de fosfato de sódio di-básico anidro.



