

**Tratamento da Esteatose Hepática Não
Alcoólica: O Papel da Fitoterapia**
Experiência Profissionalizante na Vertente de Investigação,
Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária

Ana Filipa Bispo Madeira

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutora Ana Paula Coelho Duarte

setembro de 2024

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Ana Filipa Bispo Madeira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41590 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 20/09 /2024

Folha em branco

Dedicatória

À minha querida mãe, a principal impulsionadora dos meus sonhos!

Infelizmente, na impossibilidade de estar entre nós, nunca duvidou de mim e das minhas capacidades prestando toda a ajuda e apoio necessário para que a minha concretização pessoal e acadêmica fosse plena.

Folha em branco

Agradecimentos

Primeiramente, à minha orientadora, Professora Doutora Ana Paula Duarte, por toda a disponibilidade e amabilidade que me prestou ao longo desta jornada.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do CHUCB, em particular à Dr^a Olímpia Fonseca, pelo enorme contributo na aquisição e partilha de conhecimentos e por me acolherem de forma tão graciosa. À Dr^a Elsa Rebelo e restante equipa da Farmácia Nova de Pinhel, na pessoa particular da Dr^a Mila, o meu muito obrigado por cada momento partilhado e cada ensinamento adquirido.

Aos amigos que a faculdade me deu, particularmente, ao meu grupo de amigas que se mantém unido e coeso até aos dias de hoje, Adriana Valente, Joana Ferreira, Mariana Capelão e Sofia Ramos, por todos os momentos de partilha e entreaajuda, por todas as saídas que ficaram por concretizar e por cada gargalhada. Sem vocês, esta experiência não teria sido igual!

Por serem o meu porto de abrigo e me acolherem não apenas nos momentos de maior êxtase, às minhas madrinhas, Rita Porfírio e Irina Freire.

Aos amigos de sempre, de infância e às minhas melhores amigas, Beatriz Dourado, Carolina Morgado e Rafaela Gonçalves, por me apoiarem em todos os momentos, em cada decisão e acreditarem no meu potencial, apesar de todos os desafios e adversidades. Por tantos cafés que ficaram por tomar...

Aos meus pais, aos meus avós e ao meu irmão, aos quais nunca terei palavras suficientes para agradecer o tanto que fazem por mim, o meu imenso agradecimento por serem a minha âncora, a minha força, por não me deixarem desistir dos meus sonhos e objetivos e por aparem cada queda e me ajudarem a reerguer ainda com mais força.

Por fim, mas não menos importante, ao meu namorado, por todo o apoio prestado, por toda a compreensão e incentivo. Por ser colo nos momentos de desalento.

Folha em branco

Resumo

O presente relatório encontra-se dividido em três capítulos. O Capítulo I aborda a esteatose hepática não alcoólica com enfoque no tratamento fitoterápico, o Capítulo II e o Capítulo III relatam a experiência profissionalizante na área da farmácia hospitalar e farmácia comunitária, respetivamente. O mesmo foi redigido no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular com fim à obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

O Capítulo I descreve, primeiramente, de forma sucinta a esteatose hepática não alcoólica, patologia comumente conhecida como fígado gordo. É abordada a anatomia e fisiologia do fígado. Deste modo, procede-se posteriormente à explicação da fisiopatologia subjacente à patologia bem como fatores de risco, diagnóstico e terapêutica convencional. Do crescente aumento da prevalência da esteatose hepática não alcoólica aliada à procura de terapias mais naturais, surge o papel importante que a fitoterapia desempenha. Através de um conjunto de plantas e compostos que revelam, através da revisão literária, eficácia na prevenção e/ou tratamento da patologia são exploradas as suas características e a sua potencialidade.

O Capítulo II ilustra as atividades por mim desenvolvidas durante o meu período de estágio nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, sob orientação da Dr^a Maria Olímpia Fonseca, entre o dia 02 de outubro e o dia 24 de novembro de 2023. Ao longo deste capítulo torna-se perceptível a realidade de uma farmácia hospitalar bem como as funções desempenhadas pelo farmacêutico hospitalar nos diversos setores.

O Capítulo III figura a minha experiência na vertente de farmácia comunitária. Durante 12 semanas, com orientação da Dr^a Elsa Rebelo, tive oportunidade de realizar inúmeras tarefas na Farmácia Nova de Pinhel que ilustram o dia a dia de um farmacêutico comunitário e o funcionamento de uma farmácia.

Palavras-chave

Fígado; Fígado Gordo Não Alcoólico; Fitoterapia; Plantas Medicinais; Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária

Folha em branco

Abstract

This report is divided into three chapters. Chapter I deals with non-alcoholic fatty liver disease with a focus on herbal treatment, Chapter II and Chapter III report on the professional experience in hospital pharmacy and community pharmacy, respectively. It was written as part of the Curricular Internship unit to obtain a master's degree in Pharmaceutical Sciences.

Chapter I begins by briefly describing non-alcoholic fatty liver disease, a disease commonly known as fatty liver. The anatomy and physiology of the liver are discussed. This is followed by an explanation of the underlying pathophysiology of the disease, as well as risk factors, diagnosis and conventional therapy. The increase in the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease, combined with the search for more natural therapies, has given rise to the important role played by phytotherapy. Through a set of plants and compounds that, according to a review of the literature, are effective in preventing and/or treating the disease, their characteristics and potential are explored.

Chapter II illustrates the activities I carried out during my internship at the Pharmaceutical Services of the Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, under the guidance of Dr^a Maria Olímpia Fonseca, between 2nd October and 24th November 2023. Throughout this chapter, the reality of a hospital pharmacy becomes clear, as do the functions performed by the hospital pharmacist in the various sectors.

Chapter III describes my experience in community pharmacy. For 12 weeks, under the guidance of Dr^a Elsa Rebelo, I had the opportunity to carry out numerous tasks at the Farmácia Nova de Pinhel that illustrate the day-to-day life of a community pharmacist and how a pharmacy works.

Keywords

Liver; Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; Phytotherapy; Medicinal Plants; Hospital Pharmacy; Community Pharmacy

Folha em branco

Índice

Lista de Figuras	xviii
Lista de Acrónimos	xx
Capítulo 1 – Tratamento da Esteatose Hepática Não Alcoólica: O Papel da Fitoterapia.....	1
Introdução	1
1. Anatomia do Fígado	2
2. Fisiologia do Fígado.....	4
3. Fisiopatologia do Fígado Gordo Não Alcoólico	5
4. Fatores de Risco	7
5. Diagnóstico	10
5.1. História Clínica e Exame Físico.....	10
5.2. Exames Laboratoriais	11
5.2.1. Enzimas Hepáticas	11
5.2.2. Perfil Lipídico	11
5.2.3. Glicose e Insulina	11
5.2.4. Outros Marcadores	11
5.3. Exames Imagiológicos	12
5.3.1. Ecografia.....	12
5.3.2. Tomografia Axial Computorizada (TAC).....	12
5.3.3. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	12
5.3.4. Elastografia Transitória.....	13
5.4. Biópsia Hepática.....	13
6. Tratamento	13
6.1. Mudanças no Estilo de Vida	14
6.1.1. Perda de Peso	14
6.1.2. Atividade Física	14
6.1.3. Cirurgia Bariátrica	15
6.2. Controlo de Comorbilidades.....	15
6.2.1. Diabetes Mellitus.....	15
6.2.2. Dislipidemia	16
6.2.3. Hipertensão Arterial.....	16
6.3. Tratamento Farmacológico	17
6.3.1. Vitamina E.....	17
6.3.2. Pioglitazona	17
6.3.3. Ácido Obeticólico.....	18

6.3.4.	Liraglutido.....	18
7.	Fitoterapia.....	18
7.1.	Cardo do Leite (<i>Silybum marianum</i>)	19
7.2.	Curcuma (<i>Curcuma longa</i>)	20
7.3.	Planta do Chá (<i>Camellia sinensis</i>)	22
7.4.	Berberina (<i>Berberis spp.</i>).....	24
7.5.	Soja (<i>Glycine max</i>).....	25
7.6.	Resveratrol	27
7.7.	Antocianinas.....	28
8.	Conclusão	30
9.	Referências Bibliográficas	32
Capítulo 2 – Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar		39
1.	Introdução.....	39
2.	Organização dos Serviços Farmacêuticos	40
3.	Aquisição e Logística dos Serviços Farmacêuticos	40
3.1.	Seleção.....	40
3.2.	Aquisição	41
3.2.1.	Autorização de Utilização Excecional	42
3.3.	Receção e conferência de produtos adquiridos.....	42
3.4.	Armazenamento	43
3.4.1.	Controlo de stocks e validade.....	44
4.	Distribuição.....	44
4.1.	Distribuição tradicional ou clássica	45
4.2.	Distribuição por reposição de stocks nivelados	45
4.2.1.	Sistemas de distribuição semiautomática: Pyxis™	46
4.3.	Distribuição individual diária em dose unitária	47
4.3.1.	Reconciliação terapêutica	48
4.3.2.	Medicamentos administrados por sonda nasogástrica.....	49
4.4.	Dispensa de medicamentos em regime de ambulatório	49
4.4.1.	Dispensa gratuita de medicamentos com suporte legal em ambulatório ...	50
4.4.2.	Dispensa gratuita de medicamentos sem suporte legal em ambulatório	51
4.4.3.	Dispensa gratuita de medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições	51
4.4.4.	Seguimento Farmacoterapêutico	51
4.4.5.	Folhetos Informativos	52
4.4.6.	Preparação de medicação para os hospitais de dia.....	52
4.4.7.	Preparação da medicação para a visita domiciliária.....	53

4.4.8.	Dispensa da Talidomida	53
4.5.	Circuitos especiais de distribuição	54
4.5.1.	Circuito de medicamentos hemoderivados	54
4.5.2.	Circuito de estupefacientes e psicotrópicos	55
5.	Farmacotecnia	55
5.1.	Preparação de medicamentos citotóxicos	56
5.1.1.	Controlo de Qualidade.....	58
5.1.2.	Tempo de preparação como objetivo de qualidade.....	58
5.1.3.	Verificação dos cálculos efetuados pelo programa informático.....	59
5.1.4.	Derrame de citotóxicos.....	59
5.2.	Preparação de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica	60
5.2.1.	Controlo de Qualidade.....	61
5.3.	Preparação de fórmulas farmacêuticas não estéreis	61
5.3.1.	Controlo de Qualidade.....	62
5.4.	Reembalagem de medicamentos sólidos orais.....	62
6.	Registo de Intervenções.....	63
7.	Farmácia Clínica.....	64
7.1.	Visitas clínicas	64
7.2.	Farmacovigilância	65
7.3.	Farmacocinética	65
8.	Informação dos medicamentos	66
9.	Ensaio Clínicos.....	66
10.	Comissões Técnicas	67
11.	Considerações Finais	68
12.	Referências Bibliográficas	69
Capítulo 3 – Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária		70
1.	Introdução	70
2.	Organização da Farmácia	71
2.1.	Horário de Funcionamento	71
2.2.	Quadro de Pessoal da Farmácia	71
2.3.	Instalações.....	72
2.3.1.	Espaço Exterior	72
2.3.2.	Espaço Interior	72
2.4.	Equipamentos e Sistema Informático	73
2.5.	Relação Inter-Farmácias	74
3.	Informação e Documentação Científica	74
4.	Aprovisionamento e Armazenamento.....	75

4.1. Gestão de Encomendas.....	75
4.1.1. Critérios de Seleção de Fornecedores	75
4.1.2. Realização de Encomendas	75
4.1.3. Receção de Encomendas.....	76
4.2. Armazenamento	77
4.2.1. Controlo de prazos de validade e stocks	77
4.3. Devoluções	78
5. Interação Farmacêutico-Utente	78
5.1. Farmacovigilância.....	79
6. Dispensa de medicamentos.....	79
6.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM).....	79
6.1.1. Vendas suspensas.....	80
6.1.2. Receitas manuais	81
6.1.3. Planos de participação	81
6.1.4. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	82
6.2. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).....	82
7. Automedicação e aconselhamento farmacêutico	83
8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	84
8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	84
8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	84
8.3. Fitoterapia.....	85
8.4. Suplementos Nutricionais.....	85
8.5. Medicamentos de uso veterinário	86
8.6. Dispositivos Médicos	86
9. Outros serviços realizados na Farmácia Nova	87
9.1. Preparação Individualizada da Medicação	87
9.2. Medição De Parâmetros Bioquímicos	87
10. Contabilidade De Gestão	88
10.1. Receituário e Faturação	88
11. Programa VALORMED	89
12. Considerações Finais	90
13. Referências Bibliográficas	91

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1. Segmentação do fígado	2
Figura 2. Vista posterior do fígado.....	3
Figura 3. Representação esquemática de uma sinusóide	4
Figura 4. <i>Sylibum marianum</i>	19
Figura 5. Estrutura da silibina	19
Figura 6. <i>Curcuma longa</i>	21
Figura 7. Estrutura da curcumina	21
Figura 8. <i>Camellia sinensis</i>	23
Figura 9. Estrutura do (-) - epigallocatequina-3-galato (EGCG).....	23
Figura 10. Estrutura da berberina.....	24
Figura 11. <i>Hydrastis canadensis</i>	24
Figura 12. <i>Glycine max</i>	26
Figura 13. Estrutura das isoflavonas	26
Figura 14. Estrutura do resveratrol	27
Figura 15. Estrutura da cianidina-3-O-glucósido	29
Figura 16. Sinalética adotada pelo setor de Farmacotecnia dos SF do CHUCB para as preparações citotóxicas. A- Citotóxico vesicante; B - Citotóxico Irritante; C - Citotóxico Neutro/Não Agressivo.....	58
Figura 17. <i>Front-office</i>	73
Figura 18. Gabinete do Utente	73

Folha em branco

Lista de Acrónimos

AASLD	American Association For The Study of Liver Diseases
ACC	Acetil-CoA Carboxilase
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ALP	Fosfatase Alcalina
ALT	Alanina Aminotransferase
AMP	Adenosina Monofosfato
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistente Operacional
APO	Apolipoproteína
ARSC	Administração Regional de Saúde do Centro
AST	Aspartato Aminotransferase
AT	Assistente Técnico
ATGL	Lipase dos Triglicéridos Adiposos
ATP	Adenosina Trifosfato
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
CETP	Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHNM	Código Hospitalar Nacional do Medicamento
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
COX-2	Ciclooxigenase-2
CPT	Palmitoiltransferase
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção Geral de Saúde
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DT	Diretora Técnica
EGCG	Epigallocatequina-3-Galato
EPIs	Equipamento de Proteção Individual
FAP	Formulário de Autorização de Prescrição
FC	Farmácia Comunitária
FEFO	First-Expired First-Out
FH	Farmácia Hospitalar

FI	Folheto Informativo
FIP	Formulário de Início de Tratamento
FNM	Formulário Nacional do Medicamento
FSP27	Proteína Específica de Gordura 27
FXR	Recetor Farnesoide X
GFT	Guia Farmacoterapêutico
GLP-1	Péptido Glucagon-Like 1
GLUT	Transportador da Glucose
GSH	Glutationa Peroxidase
Hb1Ac	Hemoglobina Glicada
HDL	High-Density Lipoprotein
HFE	Hemocromatose
HMGCoA	3-Hidroxi-3-Metilglutaril-Coenzima A Redutase
HT	Hipertensão Arterial
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
IFN	Interferão
IGF	Fator de Crescimento Insulina-Like
IL	Interleucina
IM	Intramuscular
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
ISO	International Organization for Standartization
IVC	Veia Cava Inferior
JCI	Joint Commission International
LASA	Look-Alike Sound-Like
LDL	Low-Density Lipoprotein
LDLR	Recetor da Lipoproteína de Baixa Densidade
LOX	Lipoxigenase
LXR	Recetor X do Fígado
MC4R	Recetor de Melanocortina 4
MCP-1	Proteína Químioatraente de Monócitos Tipo 1
MEP	Medicamento Estupefaciente e Psicotrópico
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM - EF	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamento Sujeitos a Receita Médica

MUV	Medicamento de Uso Veterinário
NAFLD	Non Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	Non Alcoholic Steatohepatitis
NE	Nota de Encomenda
NF-kB	Fator Nuclear kB
NOC	Normas de Orientação Clínica
Nrf2	Fator Eritróide 2
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCSK9	Proteína Convertase Subtilisina/Kexina Tipo 9
PI3K/PKB	Fosfatidilinositol-3-Quinase/Proteína Quinase B
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PKC	Proteína Quinase C
PNPLA3	Proteína 3 contendo Domínio de Fosfolipase Semelhante à Patatina
PPAR	Recetor Proliferador Ativado do Peroxissoma
PPCIRA	Programa Nacional para a Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos
PRM	Problemas Relacionados com os Medicamentos
PUV	Produto de Uso Veterinário
PVP	Preço de Venda ao Público
RAFP	Relatório de Avaliação de Financiamento Público
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RBP4	Proteína de Ligação ao Retinol Tipo 4
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RNA	Ácido Ribonucleico
ROS	Espécies Reativas do Oxigénio
SC	Serviço Clínico
SF	Serviços Farmacêuticos
SGICM	Serviço de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SIATs	Sistema de Informação para Avaliação das Tecnologias de Saúde
SIR	Recetor de Insulina
SIRT	Sirtuína
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNG	Sonda Nasogástrica
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SOD	Superóxido Dismutase
SOD-EC	Superóxido Dismutase Extracelular

SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
SREBP	Proteína de Ligação ao Elemento Regulador de Esteróis
TAC	Tomografia Axial Computorizada
TG	Triglicéridos
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VIH	Vírus Imunodeficiência Humana
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação
Y-GT	Gamaglutamiltransferase

Folha em branco

Capítulo 1 – Tratamento da Esteatose Hepática Não Alcoólica: O Papel da Fitoterapia

Introdução

O fígado é um dos principais órgãos que constitui o sistema digestivo e o segundo maior do corpo humano, apresentando-se como um elemento fulcral para o correto funcionamento do organismo. Representa cerca de 2% do peso corporal de um adulto, sendo que o mesmo varia consoante o género [1].

Enquanto órgão responsável por diversos processos fisiológicos como: metabolismo de macronutrientes, regulação do volume sanguíneo, controlo endócrino das vias de sinalização do crescimento, homeostase lipídica e do colesterol e degradação de compostos xenobióticos como os medicamentos, o fígado recebe o sangue através de duas importantes fontes [2]. Proveniente da drenagem do baço e do intestino, 80% do sangue chega ao fígado através da veia porta, enquanto 20%, correspondente a sangue oxigenado, é fornecido pela artéria hepática [1].

Dada a importância que o fígado, representa no metabolismo lipídico, a disrupção do mesmo pode conduzir acumulação de gordura e dislipidemia, o que origina o conhecido “fígado gordo” ou esteatose hepática [3].

Etiologicamente, podemos classificar esta patologia em: fígado gordo não alcoólico (NAFLD) ou fígado gordo alcoólico (AFLD).

O NAFLD afeta cerca de 10% a 24% da população mundial, sendo a sua prevalência superior em pessoas com obesidade, 75%. Estudos relevam que, a prevalência tem vindo a diminuir substancialmente com modificações no estilo de vida.

Em Portugal, cerca de 15% da população adulta apresenta esta patologia [4, 5]. Quando não tratada, a doença hepática, evolui. Surgem complicações como a cirrose resultante da inflamação do fígado, insuficiência hepática e/ou hepatocarcinoma.

O uso de plantas medicinais como tratamento para diversas doenças é uma prática que remonta a tempos antigos, acompanhando a humanidade ao longo da sua evolução. Desde os tempos mais remotos até ao presente dia, as plantas surgem como uma fonte de

medicamentos, contribuindo significativamente para o desenvolvimento da medicina e a prática da profissão farmacêutica [6]. A fitoterapia deriva da palavra grega “phytos” e representa o uso terapêutico das plantas, podendo este resultar do todo, de uma parte da planta ou extratos [7]. Trata-se de uma terapia não convencional que tem vindo a ganhar relevância na sociedade.

Através dos compostos ativos das plantas medicinais, pretende-se obter efeitos terapêuticos consideráveis, com o mínimo de efeitos adversos e reduzida toxicidade quando comparada com medicamentos utilizados na medicina tradicional.

O principal objetivo desta revisão literária reflete o interesse da fitoterapia, de acordo com as propriedades fitoterápicas dos diversos compostos, na prevenção e tratamento do fígado gordo.

Pretende-se destacar as principais classes de compostos naturais e respetivo mecanismo de ação que demonstrem efeitos benéficos significativos desta patologia.

1. Anatomia do Fígado

Anatomicamente, o fígado localiza-se na cavidade abdominal abaixo do diafragma e acima do estômago e dos intestinos. Tem lugar de destaque no quadrante superior direito, preenchendo na totalidade o hipocôndrio direito e uma parte do epigastro [8, 9].

Estruturalmente, este apresenta dois lóbulos principais de diferentes dimensões, cada um constituído por distintos segmentos. Em concreto, o fígado totaliza oito segmentos, sendo cada um deles formado por um ramo arterial hepático, ramo portal e via biliar (Figura 1).

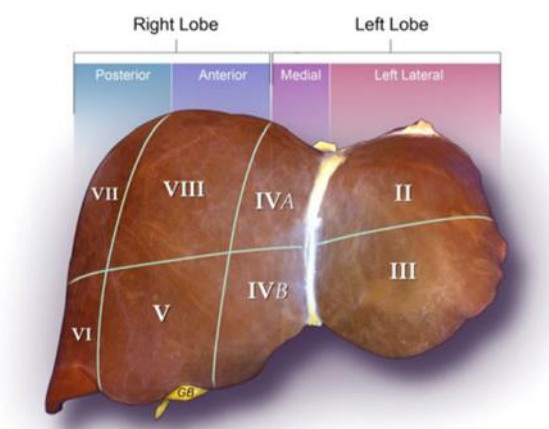


Figura 1. Segmentação do fígado [1]

O lóbulo esquerdo, de menor dimensão, é constituído pelo segmento I, segmento II e o segmento III, numa visão lateral esquerda e pelo segmento IV. Enquanto, o lóbulo direito, de maiores dimensões, apresenta numa visão anterior, o segmento V e VIII e, numa visão posterior, os segmentos VI e VII [1]. O segmento I, localizado posteriormente, denomina-se como lóbulo caudado.

Como ilustra a figura 2, é visível a presença de mais um lóbulo na parte inferior do fígado – lóbulo quadrado.

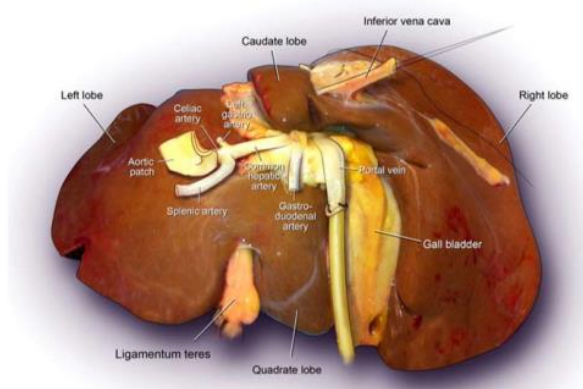


Figura 2. Vista posterior do fígado [1]

Importante órgão na filtração sanguínea, o fígado é formado por uma tríade: artéria hepática, veia porta e ductos biliares [1]. A artéria hepática transporta o sangue rico em oxigénio que se mistura com o sangue rico em nutrientes que advém da veia porta [2]. Por sua vez, as veias hepáticas drenam o sangue existente no fígado para a veia cava inferior (IVC) [10]. Os ductos biliares resultam da junção de canais interlobulares [9].

Histologicamente, o fígado é composto por distintos tipos de células (hepatócitos, colangiócitos, células estreladas, células de Kupffer, células sinusoidais hepáticas) que conjuntamente e, de forma cooperativa, regulam as funções hepáticas [2]. Os hepatócitos são células epiteliais primárias que constituem a unidade funcional do fígado, o lóbulo e, que se dispõem de forma hexagonal em torno de uma veia central. Os colangiócitos, por sua vez, revestem o lúmen dos ductos biliares. Em estado quiescente ou em estado ativo, as células estreladas possuem funções distintas. No primeiro estado mencionado, estado quiescente ou de repouso, estas células armazenam vitamina A e gotículas lipídicas. Enquanto, no estado ativo, proliferam e perdem vitamina A. A ativação das células estreladas resulta do surgimento de uma lesão no fígado, a maior glândula do corpo humano. Podem ainda ser responsáveis pela deposição e respetivo armazenamento do colagénio, quando o fígado apresenta lesões.

As células de Kupffer são conhecidas por desempenharem um papel similar aos macrófagos. Atuam na cicatrização de feridas hepáticas através da ação pró ou anti-inflamatória, após reconhecimento de estímulos patogênicos provenientes da circulação portal [2].

Por fim, as células endoteliais sinusoidais são células hepáticas especializadas. Formam placas fenestradas que permitem a troca de substâncias entre o sangue e as restantes células (Figura 3) [2].

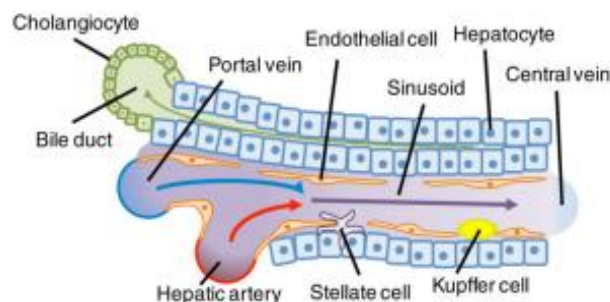


Figura 3. Representação esquemática de uma sinusóide [2]

2. Fisiologia do Fígado

O fígado é um órgão vital que desempenha inúmeras funções essenciais para a manutenção da homeostase do corpo humano. De entre estas funções, destacam-se a metabolização, desintoxicação e síntese.

De modo a auxiliar a digestão, o fígado através dos hepatócitos produz a bÍlis, que é secretada, 700 a 1200 mL por dia, nos canalículos. Trata-se de um líquido alcalino, de coloração verde-amarelada, constituído por sais biliares, colesterol, bilirrubina, eletrólitos e água [11].

Os sais biliares, conjuntamente com os restantes compostos são armazenados na vesícula biliar e secretados no duodeno. De forma ativa, são absorvidos no íleo terminal para facilitar a emulsificação intestinal e a absorção de gorduras, uma vez que retornam ao fígado através da circulação portal [11].

Por sua vez, a bilirrubina é um subproduto resultante da degradação de glóbulos vermelhos envelhecidos, que são destruídos por macrófagos no baço e no fígado – células de Kupffer [11].

O fígado possui uma extensa rede vascular pelo que, pode desempenhar funções hematológicas e vasculares. Dependendo da relação da pressão nas artérias e veias, o volume de sangue armazenado neste órgão varia [11].

A síntese de protrombina, fibrinogênio e fatores de coagulação ocorre no fígado. Contudo, quando se trata de fatores de coagulação torna-se fulcral mencionar o papel que a vitamina K desempenha. A absorção desta vitamina lipossolúvel está dependente da produção adequada de bílis [11].

O metabolismo dos macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas e lípidos) é uma das principais funções desta glândula. Estão envolvidos diversos processos metabólicos tais como: a glicogénese, glicólise e gliconeogénese que regulam o nível de glicose no sangue – metabolismo de hidratos de carbono; síntese de ácidos gordos e colesterol, beta-oxidação e lipogénese – metabolismo de lípidos; bem como a síntese de proteínas plasmáticas como a albumina e globulinas, que transportam lípidos e hormonas e são responsáveis por manter o volume sanguíneo, síntese de aminoácidos não essenciais e enzimas séricas. O fígado participa ainda na desaminação de aminoácidos e no ciclo da ureia [2, 11].

No que diz respeito à desintoxicação, o fígado modifica substâncias exógenas e endógenas (ex. medicamentos) em substâncias menos tóxicas e biologicamente ativas [11]. O processo de desintoxicação metabólica consiste na diminuição da reabsorção tubular intestinal ou renal e no aumento da excreção, tornando as substâncias mais hidrofílicas. As enzimas responsáveis por este processo dividem-se em dois grupos: enzimas de fase I, da família do citocromo p450, que envolve reações de oxidação, redução e hidrólise e enzimas de fase II que se conjugam com as de fase I [11].

Conforme as necessidades, o fígado pode armazenar vitaminas quer lipossolúveis – vitamina A, D, E, K, quer vitaminas hidrossolúveis – vitamina B12, assim como minerais (ferro e cobre) e libertá-los em períodos de necessidade [11].

Por fim, as funções imunológicas desempenhadas por fígado envolvem a imunidade inata, através das células de Kupffer e células NKT e imunidade adaptativa, mediada por linfócitos B e T [11].

A conjugação de todas as funções referidas torna o fígado num órgão multifuncional, complexo e vital para a sobrevivência.

3. Fisiopatologia do Fígado Gordo Não Alcoólico

O fígado gordo não alcoólico, também conhecido pela sigla NAFLD, do inglês “*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*”, é uma patologia que representa uma das causas mais comuns de doença hepática crónica em todo o mundo [12].

É definida como uma acumulação excessiva de gordura, essencialmente triglicéridos, no fígado com ou sem inflamação lobular associada, estando estritamente correlacionada com síndromes metabólicas. Trata-se, por isso, de uma doença multifatorial que envolve

uma série de mecanismos que se interrelacionam e que surge em indivíduos que não consomem quantidades significativas de álcool [12, 13, 15].

Atualmente, dada a complexidade da patogênese, a teoria mais aceita pela comunidade científica baseia-se na “hipótese 2-hit”. Ou seja, o primeiro “hit” baseia-se na acumulação de triglicéridos (TG) no fígado, a esteatose hepática e o segundo “hit” corresponde a um conjunto de eventos desencadeados por diversos fatores: stress oxidativo, citocinas inflamatórias, dano mitocondrial que podem desencadear patologias de maior gravidade como fibrose hepática, cirrose, etc. [12, 13].

A resistência à insulina é o principal fator fisiopatológico fortemente relacionado com o fígado gordo não alcoólico. Caracteriza-se por uma redução na eliminação da insulina por parte dos tecidos, devido a uma desregulação da lipólise que, por consequente, conduz a uma crescente libertação, inadequada, de ácidos gordos livres.

Os depósitos lipídicos que caracterizam esta patologia resultam da captação, por parte do fígado, dos ácidos gordos que se encontram em excesso sob a forma de triglicéridos [12, 14].

A insulina possui um efeito anti lipolítico. Perante um estado de resistência à insulina, este apresenta-se diminuído [12]. Deste modo, vários processos metabólicos ficam condicionados como a glicogénese, glicogenólise e gliconeogénese [13].

Tal como referido, a NAFLD resulta da síntese excessiva de triglicéridos nos hepatócitos. O substrato para esta síntese é proveniente de diversas fontes: 15% do consumo elevado de gorduras e/ou açúcar, 26% da lipogénese *de novo* e 60% do tecido adiposo branco [12]. A lipogénese *de novo* está fortemente correlacionada com a resistência à insulina, promovendo acumulação de lípidos [12].

Aquando de um défice energético, os triglicéridos anteriormente esterificados, fornecem energia ao organismo através de um processo de β -oxidação. O aumento dos ácidos gordos livres conduz a diversos danos, quer na β -oxidação quer na mitocôndria, causando inflamação que desencadeia o stress oxidativo [12].

As espécies reativas do oxigénio (ROS) desempenham um importante papel na resposta inflamatória [12]. O stress oxidativo consiste num desequilíbrio entre a produção de ROS e antioxidantes protetores [13].

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pró e anti-inflamatória, que em contextos de distúrbios metabólicos tem uma ação fulcral na hiperinsulinemia, resistência à insulina e dislipidemia. Deste modo, apresenta uma relação quer com o stress oxidativo, surgindo o seu nível sérico aumentado, quer na desregulação da homeostase lipídica.

Outra importante citocina pró-inflamatória envolvida em síndromes metabólicas que se encontra aumentada é o fator de necrose tumoral (TNF- α) [3, 13].

A mitocôndria desempenha um papel fundamental na oxidação de ácidos gordos e no fornecimento de energia. Contudo, durante este processo, um elevado número de ROS são produzidos. Quando se fala em dano mitocondrial corresponde a uma diminuição da atividade da cadeia respiratória bem como da síntese de ATP [12].

A inflamação crónica pode conduzir a lesões ou até mesmo morte dos hepatócitos.

Quando os hepatócitos se encontram lesados, os macrófagos – células de Kupffer- são ativados levando a uma ativação das células estreladas hepáticas que se encontram em miofibroblastos, havendo uma rápida produção de proteínas da matriz. Deste modo, a fibrinogénese é impulsionada [14].

A acumulação da matriz extracelular no fígado e substâncias lipídicas tóxicas pode originar distintas patologias: fibrose progressiva, cirrose, hipertensão portal, insuficiência hepática e, em última estância, carcinoma hepatocelular [14].

4. Fatores de Risco

O desenvolvimento de fígado gordo não alcoólico, também conhecido como esteatose hepática, que resulta da acumulação excessiva de gordura no fígado, pode ser desencadeado por diversos fatores podendo estes ser de carácter modificável ou não.

São considerados fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia, os seguintes:

- Obesidade

O sobrepeso ou obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) está fortemente relacionado com o desenvolvimento desta patologia, sendo um dos principais fatores de risco. O Índice de Massa Corporal (IMC) apresenta uma relação linear com o aumento da prevalência [16].

A obesidade central surge como o tipo de obesidade mais predisposto à resistência à insulina e, por consequente, ao desenvolvimento de fígado gordo não alcoólico [16].

Contudo, esta condição patológica pode surgir em indivíduos não obesos. Tratando-se, por isso, de uma condição congénita ou adquirida – lipodistrofia.

Nestes casos, a obesidade e a esteatose hepática não alcoólica são consequências de um distúrbio subjacente, em que a obesidade predispõe ao aumento do risco de desenvolvimento de fígado gordo [17].

Segundo diversos estudos, em portadores de esteatose hepática, apresenta uma prevalência que varia entre os 50 e os 90% sendo predominante em indivíduos mais velhos, afrodescendentes, em período pós-menopausa conjuntamente com outras comorbilidades tais como a diabetes mellitus tipo 2 [17].

- Diabetes Mellitus Tipo 2

Considera-se como o maior fator de risco quer para o desenvolvimento de NAFLD quer para a sua severidade [16].

A resistência à insulina desempenha um papel fulcral na patogenicidade da doença, pelo que, a diferentes graus de resistência correspondem diversos estágios da patologia (ex. maior resistência à insulina – diabetes mellitus tipo 2 (DM2) - pressupõe um estágio mais avançado [17].

Indivíduos portadores de esteatose hepática não alcoólica apresentam um elevado risco de desenvolver diabetes mellitus a longo prazo. Cerca de 75% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 apresenta simultaneamente NAFLD [14, 16].

- Dislipidemia

Quando ocorre uma desregulação da homeostase lipídica pode-se desenvolver o aparecimento de fígado gordo não alcoólico devido à deposição de gordura sob a forma de gotículas no fígado [17].

Os pacientes que figuram este quadro podem apresentar níveis elevados de triglicéridos, elevação dos valores de colesterol LDL e redução dos níveis de colesterol HDL [12, 17, 18].

- Síndrome Metabólica

A presença de múltiplos fatores de risco metabólicos como hipertensão, hiperglicemia e obesidade central, aumenta a probabilidade de desenvolvimento da condição [14, 16, 18].

Considerando a resistência à insulina como fator patogénico central, a esteatose hepática não alcoólica é tida como parte integrante da síndrome metabólica [16].

A associação entre a esteatose hepática e a síndrome metabólica pode ser bidirecional, ou seja, a síndrome metabólica desencadeia o risco de desenvolvimento de NAFLD, mas também pode esta patologia melhorar as características e comorbilidades da síndrome metabólica, particularmente no que diz respeito à hipertensão arterial e diabetes [14].

- Hipertensão Arterial

Cerca de 50% dos doentes hipertensos (HT>135/80 mmHg) apresenta característica da patologia hepática [14, 18].

Alterações na rigidez arterial, remodelação miocárdica, doença renal e insuficiência cardíaca estão correlacionados com o fígado gordo não alcoólico [14].

Estudos apontam para um aumento de doença cardiovascular, em pacientes com esteatose hepática não alcoólica, com ou sem condição diabética associada [15].

- Estilo de Vida

A deficiente prática de exercício físico regular, bem como o aumento da ingestão calórica sobretudo de gorduras saturadas, hidratos de carbono refinados e outros açúcares, promove acumulação de gordura e, por consequência, o aumento do risco de desenvolvimento de fígado gordo não alcoólico [12].

- Genética

Para além da prevalência da esteatose hepática não alcoólica relacionada com a variabilidade dos estilos de vida, pressupõe-se que existam fatores genéticos a ter em consideração [16].

Distintos polimorfismos estão correlacionados com esta patologia, tais como: hemocromatose (HFE), apolipoproteína C3 (APO C3), recetor de melanocortina 4 (MC4R) e proteína 3 contendo domínio fosfolipase semelhante à patatina (PNPLA3) [16]. Assim, mutações no gene HFE bem como a sobrecarga de ferro verificam-se em pacientes com NAFLD [16].

Por sua vez, o polimorfismo do gene MC4R relaciona-se com a obesidade e a síndrome metabólica [16].

Considera-se que, o polimorfismo mais significativo se encontra associado à PNPLA3. Verificam-se duas alterações, alteração G-para-C levando à substituição de isoleucina por metionina no codão 148 (I148 M; rs738409) e uma alteração G-para-T levando à substituição de serina por isoleucina no codão 453 [16].

A alteração PNPLA3-I148M apresenta resistência à degradação microssomal interferindo na lipólise. Verifica-se, neste caso, um aumento dos níveis séricos da enzima hepática – alanina aminotransferase [14, 16].

- Idade e Sexo

Estudos revelam que a prevalência do fígado gordo não alcoólico tende a aumentar com a idade, havendo uma correlação com o aumento da resistência à insulina e uma maior incidência de síndrome metabólica [16]. A população alvo são homens entre os 40-49 anos e mulheres acima dos 50 anos.

Apesar de o sexo feminino sugerir uma maior prevalência de NAFLD durante a pós-menopausa, devido à perda do efeito protetor desencadeado pelos estrogénios, indivíduos do sexo masculino apresentam uma maior predisposição [16].

- Outras Condições Patológicas

Além das condições patológicas já mencionadas, outras patologias emergentes como apneia obstrutiva do sono, síndrome do ovário policístico, hipotireoidismo e hipogonadismo, podem ser consideradas fatores de risco para o desenvolvimento de esteatose hepática não alcoólica [16].

- Tabagismo

A relação entre a patologia hepática e o tabaco permanece controversa [15]. Vários estudos levados a cabo, sugerem que portadores de NAFLD fumadores tendem a desenvolver fibrose hepática significativa ou avançada comparativamente a portadores não fumadores, indicando por isso uma correlação entre estes [15]. Contudo, considera-se o tabagismo um fator de risco independente [15].

Deste modo, a identificação precoce e uma gestão eficiente dos fatores de risco são essenciais para prevenir a progressão da doença hepática e respetivas complicações.

5. Diagnóstico

O diagnóstico de fígado gordo não alcoólico envolve várias etapas e pode incluir uma combinação de exames clínicos, laboratoriais e de imagem.

Caracteriza-se pela presença de esteatose hepática, com edema e inflamação lobular podendo coexistir fibrose [15].

5.1. História Clínica e Exame Físico

O diagnóstico inicial deve basear-se no conjunto de sinais e sintomas que o indivíduo possa apresentar, sendo que a maioria são assintomáticos [18].

Os sintomas, geralmente, associam-se a características de síndrome metabólica (ex. hipertensão arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, etc.) [12].

Contudo, alguns indivíduos podem apresentar queixas de desconforto no quadrante superior direito, fadiga, hepatomegalia, acantose nigricans e lipomatose [15].

É fulcral, aquando da construção da história clínica, verificar se o paciente que apresenta suspeita de esteatose hepática ingere quantidades significativas de álcool, quais as comorbilidades que possui e terapêutica farmacológica instituída, bem como fatores de risco pré-existentes [18].

5.2. Exames Laboratoriais

5.2.1. Enzimas Hepáticas

Perante uma suspeita de patologia hepática, o primeiro teste laboratorial requerido é a quantificação dos níveis séricos das enzimas hepáticas – alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gamaglutamiltranspeptidase (γ-GT) [17, 18].

Valores elevados pressupõe a presença de esteatose hepática, ainda assim, nenhum exame de sangue é específico para esta condição patológica [15, 18, 19].

Pacientes com NAFLD apresentam, de forma mais comum, uma elevação superior da ALT face ao aumento da AST [15].

5.2.2. Perfil Lipídico

A avaliação dos níveis de colesterol, LDL e HDL, bem como dos triglicéridos em pacientes predispostos ao desenvolvimento de fígado gordo não alcoólico é fundamental, uma vez que o metabolismo lipídico/ disrupção da homeostase lipídica é um dos principais mecanismos patogénicos da doença [12].

Perante um quadro sugestivo de NAFLD, verifica-se um aumento quer dos triglicéridos quer do colesterol-LDL e uma redução dos valores de colesterol-HDL [12, 18].

5.2.3. Glicose e Insulina

Sendo a resistência à insulina, o pilar patogénico central da fisiopatologia característica da esteatose hepática e a diabetes mellitus tipo 2, o principal fator de risco, a avaliação da glicose em jejum e da hemoglobina glicada (HbA1c) é primordial para efetuar o estudo bioquímico do indivíduo e determinar o perfil deste [18].

5.2.4. Outros Marcadores

Para além dos marcadores séricos já mencionados, existem outros que podem ser úteis e sugestivos na presença da patologia hepática.

O aumento sérico dos níveis de ferritina e a elevação da saturação da transferrina entre 6-11% pode ser observado em pacientes com NAFLD [15, 17].

O valor sérico da fosfatase alcalina (ALP) tende a ser 2 a 3 vezes mais elevado do que o limite superior do valor normal, nestes casos [17].

A exclusão de outras condições patológicas como hepatites virais, doenças hepáticas autoimunes e causas congênitas de hepatite crônica, deve ter estudada através de testes serológicos [17].

5.3. Exames Imagiológicos

5.3.1. Ecografia

É tida como o método imagiológico de primeira linha, não invasivo, para a detecção de gordura no fígado [17].

Revela uma textura hiperecólica ou um fígado “brilhante” devido à infiltração difusa de gordura. Através deste exame é possível estabelecer três graus de esteatose [15, 18].

Possui uma sensibilidade de 89% que, aumenta de forma gradual com o aumento do grau de esteatose e diminui quando o IMC > 40 kg/m² e, uma especificidade de 93% [15, 18].

As suas desvantagens baseiam-se na incapacidade de diagnosticar inflamação/fibrose, incapacidade de distinguir uma esteatose hepática de uma esteatohepatite e na dependência, de forma subjetiva, do técnico [18].

Contudo, é amplamente utilizado devido ao fácil acesso e ao baixo custo [18].

5.3.2. Tomografia Axial Computorizada (TAC)

A tomografia computadorizada trata-se de um meio de diagnóstico capaz de detetar a esteatose, avaliando a extensão da gordura hepática, embora não identifique com clareza processos inflamatórios nem fibróticos [15].

Possui uma sensibilidade de 33% e uma especificidade de 100%. Devido à sobrecarga hepática de ferro associada ao fígado gordo não alcoólico, a sensibilidade tende a diminuir graças a um efeito mascarador [15, 17].

5.3.3. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

De modo a quantificar a gordura no fígado, a RMN é solicitada a pacientes com esteatose hepática não alcoólica, detetando de igual forma a fibrose [15, 17, 18].

Apresenta valores de sensibilidade e especificidade de 88% e 63%, respetivamente, sendo por isso uma técnica mais precisa [15].

Por se tratar de uma técnica que requer equipamento especializado e ser relativamente cara, não se realiza de forma tão recorrente [18].

5.3.4. Elastografia Transitória

A elastografia transitória representa um dos meios de diagnóstico não invasivo para exclusão de fibrose avançada, ou seja, é capaz de detetar fibrose hepática [15].

As fibras de colagénio infiltram-se no tecido hepático fibrótico causando rigidez no parênquima. Representa, desta forma, um biomarcador indireto do grau de fibrose [18].

Pode ser realizada, simultaneamente, durante a ecografia ou a ressonância magnética [18].

5.4. Biópsia Hepática

Considerada a técnica “*Gold-Standard*” para o estabelecimento do diagnóstico de esteatose hepática não alcoólica e fibrose. Trata-se de um método invasivo que permite determinar o estadiamento da patologia, após resultados inconclusivos através de métodos de diagnóstico não invasivos [15, 17, 18].

Em suma, permite a distinção entre esteatose simples (acúmulo de gordura) e esteatohepatite não alcoólica (inflamação e danos ao fígado), indicada em casos de incerteza diagnóstica ou quando há suspeita de fibrose significativa ou cirrose.

Contudo, possui algumas limitações tais como, variabilidade do erro amostral, a variabilidade inter e intraobservador e risco/complicações associados ao procedimento [15, 18].

Ainda assim, é tida como a técnica mais custo-efetiva e mais sensível para se pretende diagnosticar com precisão e estadiar a patologia hepática [17].

O diagnóstico de fígado gordo não alcoólico é um processo multifacetado que envolve a combinação de métodos clínicos, laboratoriais e de imagem.

A identificação precoce e a avaliação adequada são fundamentais para a gestão eficaz e a prevenção da progressão da doença.

6. Tratamento

O tratamento do fígado gordo não alcoólico foca-se em reduzir a quantidade de gordura no fígado e prevenir a progressão da doença para formas mais graves, como esteatohepatite não alcoólica (NASH), fibrose hepática e cirrose, ou seja, um dos principais objetivos consiste na prevenção de complicações [19, 23].

A abordagem terapêutica é multifacetada e inclui mudanças no estilo de vida, tratamento de comorbilidades e, em alguns casos, terapia farmacológica sendo que não se encontra

disponível, atualmente, nenhum medicamento especificamente direcionado para esta patologia [15, 19-21].

6.1. Mudanças no Estilo de Vida

6.1.1. Perda de Peso

A restrição calórica, através de uma dieta hipocalórica com redução de 500-1000 Kcal, é uma das estratégias mais utilizadas para a redução de peso [19-21, 23, 24]. Intervenções na dieta tendem, geralmente, a melhorar a condição patológica de fígado gordo não alcoólico independentemente da prática ou não de exercício físico [21].

Recorrendo a uma redução calórica, em pacientes com NAFLD, é expectável uma redução da gordura hepática e subcutânea, para além da perda de peso [19].

A dieta mediterrânea surge como o plano dietético que revela mais benefícios [15, 19, 20]. Caracteriza-se por um consumo aumentado de verduras, legumes, cereais integrais, azeite, peixe, frutos do mar, nozes, frutas e uma baixa ingestão de carne vermelha, hidratos de carbono e açúcares refinados (alimentos processados) [15, 20].

É fulcral que, conjuntamente, com estas alterações alimentares outros comportamentos como o consumo de álcool e o tabagismo sejam evitados [20].

Esta dieta demonstrou resultados significativos na melhoria do metabolismo lipídico bem como na redução de gordura hepática, reduzindo também o risco de doença cardiovascular e o diabetes mellitus tipo 2, através do aumento da sensibilidade à insulina [17, 19, 20, 23].

Em termos percentuais de perda de peso, uma redução de 5% está associada à diminuição da gordura hepática e melhoria da lesão, enquanto a perda de peso corporal superior a 7% associa-se a efeitos benéficos na esteatohepatite, inflamação lobular e fibrose, em pelo menos um estágio. Em indivíduos em sobrepeso/obesos, com NAFLD associada, a meta percentual situa-se entre os 7-10% [19-21, 24].

6.1.2. Atividade Física

Mudanças no estilo de vida, surgem por norma, associadas a uma combinação de alterações no regime alimentar e prática de atividade física [20, 22-24].

A prática de exercício aeróbio (caminhadas, corrida, natação), treino de força ou treino aeróbio intervalado de alta intensidade demonstram efeitos semelhantes em relação ao conteúdo de gordura no fígado [20, 22]. Verifica-se que, o exercício físico diminui a esteatose hepática, os níveis séricos das enzimas hepáticas, a glicemia e melhora a resistência à insulina e o perfil lipídico [21, 22].

O treino de força, o treino aeróbio intervalado de alta intensidade e treino aeróbio contínuo de intensidade moderada demonstram eficácia similar na redução do conteúdo de gordura hepática, contudo apenas o treino aeróbio intervalado de alta intensidade foi eficaz na melhoria da rigidez hepática e restauração da função das células de Kupffer [20]. Deste modo e, segundo as *guidelines* da *American Association for The Study of Liver Diseases* - AASLD, recomenda-se a prática de 150 minutos/semana de exercício físico de intensidade moderada a elevada [20].

6.1.3. Cirurgia Bariátrica

Consiste num procedimento cirúrgico que promove a perda de peso por restrição da quantidade de alimentos que o estômago consegue reter e/ou promovendo a má absorção de nutrientes [20]. Trata-se de uma opção alternativa em pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m² (obesidade severa – grau I) quando a diabetes mellitus tipo 2 não se encontra controlada, na presença de fatores de risco para doença cardiovascular [20, 21].

A cirurgia bariátrica melhora a resistência à insulina, obesidade, DM2, hipertensão, dislipidemia e outras patologias associadas à esteatose hepática como a apneia obstrutiva do sono. Demonstra uma melhoria acentuada das características histológicas da patologia, incluindo a fibrose [20].

6.2. Controlo de Comorbilidades

6.2.1. Diabetes Mellitus

A diabetes mellitus apresenta-se como uma das principais patologias/fatores de risco associada ao fígado gordo não alcoólico, devido à resistência à insulina [17, 23]. O controlo dos níveis de glicemia torna-se fundamental para um correto acompanhamento, sobretudo, aquando da toma de antidiabéticos [23].

Dentro das classes farmacológicas utilizadas para o controlo dos níveis de glicose no sangue, destacam-se as tiazolidinedionas (ex. rosiglitazona e pioglitazona) e as biguanidas (ex. metformina) [17, 23].

A metformina, é um agente antidiabético que, através da ativação da proteína quinase via AMP, reduz a hepatocarcinogénese [24]. Considera-se o tratamento de primeira linha para paciente diagnosticados com DM2, na presença de esteatose hepática [20, 23, 24]. Como principal mecanismo de ação, reduz a produção hepática de glicose e aumenta a captação periférica de glicose gerando uma diminuição entre 0.5-1% dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes sem contraindicações [20, 23].

A nível hepático, apresenta resultados significativos na redução da esteatose hepática e inflamação, com decréscimo dos níveis séricos das enzimas hepáticas (ALT e AST), mas não na esteatohepatite e fibrose [17,20, 23].

Em indivíduos com obesidade e diabetes mellitus tipo 2, pode eventualmente reduzir a ocorrência de eventos cardiovasculares. A longo prazo, a toma de metformina pode gerar deficiência de vitamina B12 [20].

6.2.2. Dislipidemia

O fígado gordo não alcoólico é uma desregulação da homeostase lipídica. Assim sendo, verifica-se nestes indivíduos elevados valores de triglicéridos e colesterol-LDL [17, 20].

A enzima responsável pela síntese do colesterol é a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMGCoA), sendo por isso, a inibição desta, a estratégia terapêutica para controlar os níveis de colesterol e triglicéridos no sangue [17, 20, 23]. Dos agentes hipolipemiantes, as estatinas destacam-se pelos seus diversos efeitos: efeito antioxidante, anti-inflamatório, anti-angiogénico e melhoramento das funções endoteliais [20, 24].

Pacientes com NAFLD a realizar terapêutica com estatinas, apresentaram uma redução da morbidade cardiovascular sem eventos adversos hepáticos associados, traduzindo-se na melhoria da esteatose hepática, inflamação e fibrose [20, 21, 24]. Em alguns casos, pode observar-se um aumento dos níveis das transaminases e alguns danos hepáticos pelo que, a monitorização através de exames de sangue e imagiologia pode ser recomendada [20].

Quanto a outras agentes hipolipemiantes, como os fibratos, não se demonstrou qualquer efeito significativo sobre a esteatose hepática em termos de redução de gordura no fígado [17, 20, 23].

6.2.3. Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial, bem como os eventos cardiovasculares, são tidos como fatores de risco para o desenvolvimento de esteatose hepática.

Uma dieta com baixo teor em sódio aliada à prática de exercício físico e, em alguns casos, a toma de medicamentos anti hipertensores funcionam como o tratamento base em indivíduos com fígado gordo não alcoólico e hipertensão [20].

Estudos demonstram que, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou antagonistas do recetor da angiotensina II podem exercer um efeito antifibrótico no fígado [20]. Em particular, o losartan – antagonista do recetor da angiotensina II, é considerado benéfico na terapêutica instituída a pacientes com NAFLD e hipertensão [20].

Por outro lado, agentes antiagregantes plaquetários como a aspirina (ácido acetilsalicílico) demonstram eficácia na fibrose, uma vez que reduzem a inflamação mediada pelas células

T, retardando o desenvolvimento de fibrose hepática. Verifica-se também, uma melhoria das características histológicas na esteatose [20, 24].

6.3. Tratamento Farmacológico

6.3.1. Vitamina E

É uma vitamina lipossolúvel, com poder antioxidante, que mantém o estado de redox intracelular. Deste modo, neutraliza o aumento do stress oxidativo induzido pelos radicais livres [19, 21].

Apesar de não se tratar de uma primeira linha de tratamento, a vitamina E na dose de 800 UI/dia pode ser administrada em adultos e crianças que apresentem um diagnóstico de esteatose hepática, não diabéticos, após a realização de uma biópsia hepática [15, 19, 20, 21, 23]. Devido a diversos mecanismos verifica-se uma melhoria do metabolismo lipídico e do metabolismo da glucose [20].

Apesar de não possuir nenhum efeito significativo sobre a fibrose, este antioxidante revelou progressos na redução da esteatose, inflamação lobular e no decréscimo dos níveis séricos das transaminases hepáticas, ALT e AST [15, 19-21, 23].

6.3.2. Pioglitazona

A pioglitazona, tal como a rosiglitazona pertencem a um grupo de fármacos hipoglicemiantes conhecido como tiazolidinedionas. São dois ligandos seletivos do recetor proliferador ativado de peroxissoma (PPAR), que intervém tanto no metabolismo da glucose como dos lípidos [20]. Encontra-se indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 [21].

A nível hepático, sugere uma redução da esteatose hepática, inflamação lobular, melhoramento da resistência à insulina e dos níveis de enzimas hepáticas e redução da lesão hepática. Tal como a vitamina E, não apresenta efeitos benéficos no que respeita à fibrose [19-21].

Além disso, reduz a progressão da lesão hepática em pacientes com NAFLD por consequente redução da acumulação de colagénio [23].

O seu uso é limitado. Encontra-se contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca estabelecida ou em risco de desenvolvimento pelo que, também se encontra associada a um aumento de peso corporal [21].

Em Portugal, apenas se encontra autorizada a comercialização de pioglitazona.

6.3.3. Ácido Obeticólico

É um agonista seletivo e potente do recetor farnesoide X (FXR), um recetor nuclear com elevada expressão no fígado. Através dele, diversas funções metabólicas como, síntese de ácidos biliares, homeostase da glicose e metabolismo lipídico são reguladas. Possui efeitos anti-inflamatórios e anti fibróticos [20, 21].

A ativação deste recetor (FXR) nos hepatócitos e enterócitos, conduz a uma redução da síntese de ácidos biliares, potenciando a melhoria da esteatose hepática. Verifica-se também uma melhoria da resistência à insulina e uma diminuição da gliconeogénese, lipogénese, inflamação e, por consequente, fibrose hepática [19, 21].

6.3.4. Liraglutido

Trata-se de um análogo do péptido glucagon-like (GLP-1) secretado pelas células L do intestino delgado. O seu mecanismo de ação consiste em ligar-se aos recetores acoplados na proteína G para iniciar eventos de sinalização a jusante em células β pancreáticas para estimular a secreção de insulina, dependente da glicose [19, 21]. Considera-se, por isso, um agonista GLP-1 de longa ação [19, 21]. É indicado para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, sendo um tratamento emergente para obesidade dada a acentuada perda de peso [20].

Apresenta eficácia na redução do conteúdo de gordura no fígado bem como nos níveis séricos das enzimas hepáticas, principalmente na alanina aminotransferase (ALT) [21].

Novos medicamentos estão em estudo para tratar NAFLD, visando diferentes mecanismos, como a redução da gordura hepática, a melhoria da sensibilidade à insulina, a diminuição da inflamação e a prevenção da fibrose [20, 21].

Contudo, a monitorização do estado clínico dos indivíduos com esteatose hepática deve ser realizada regularmente, quer por meios imagiológicos ou testes bioquímicos, para avaliar o estado da patologia e, a partir deste, desencadear uma estratégia terapêutica.

O tratamento do fígado gordo não alcoólico é complexo e deve ser personalizado para cada paciente, tendo em consideração as suas comorbilidades e fatores de risco associados.

7. Fitoterapia

De forma emergente e cada vez mais recorrente, a fitoterapia tem sido utilizada como meio terapêutico alternativo para a prevenção e tratamento de determinadas doenças, dos quais se destaca o fígado gordo não alcoólico [25].

Através de extratos, de origem natural, extraídos de uma ou mais plantas e de acordo com os seus compostos bioativos, a ação é exercida de modo a combater as causas e sintomas da patologia [25]. Algumas plantas e compostos fitoterápicos que têm mostrado benefícios na gestão da esteatose hepática não alcoólica serão apresentadas de seguida.

7.1. Cardo do Leite (*Silybum marianum*)

Desde a época egípcia e sobretudo, a partir da idade média, o cultivo de *Silybum marianum*, como planta com efeitos benéficos no tratamento de diversas patologias intensificou-se de forma significativa [35]. A partir das sementes e frutos desta planta, o cardo do leite (Figura 4), é possível extrair e isolar a silimarina. A silimarina, é constituída por um flavonoide (taxifolina) e vários flavonolignanos (silibina, silidianina, silicristina, isosilibina e isosilicrimina). A silibina (Figura 5), na forma de dois diastereoisómeros (silibina A e silibina B) representa 50-70%, da composição total de silimarina, sendo o composto bioativo mais dominante [12, 13, 26, 27, 32, 33, 35, 36].



Figura 4. *Silybum marianum* [28]

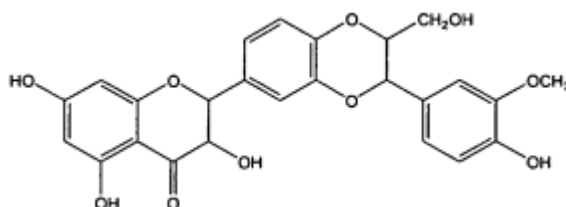


Figura 5. Estrutura da silibina [26]

Face às propriedades da silimarina, é possível destacar o seu efeito antioxidante, anti-inflamatório, anti fibrótico e hepatoprotetor [13, 26, 27, 33].

Desempenha um papel importante na prevenção da progressão da esteatose hepática ao exercer ação sob mecanismos patogénicos de desenvolvimento da mesma, reduzindo a resistência à insulina, a acumulação de lípidos, o stress oxidativo e a disfunção mitocondrial [13, 36].

O efeito anti-inflamatório verifica-se através da inativação dos sinais que induzem a expressão do NF-kB, inibindo-o, conduzindo deste modo a uma diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6, TNF- α e IFN- γ [26, 27, 33, 35, 36]. Devido à estimulação de antioxidantes endógenos, ocorre um decréscimo da peroxidação lipídica

e, por consequente, os ácidos gordos livres. Existe uma indução da lipólise através da transcrição do gene da lipase dos triglicéridos adiposos (ATGL), levando a uma redução da acumulação hepática de gordura [12, 27, 35, 36]. Sendo a silimarina, um composto sensibilizador à insulina, também beneficia da inibição da peroxidação lipídica, ou seja, a mesma afeta os níveis de glicose no sangue. Este composto fitoterápico tem a capacidade de inibir a aldose redutase, causando uma diminuição da resistência à insulina por inibição da secreção da mesma dada a estimulação de glicose e aumento da expressão do transportador da glicose tipo 4 (GLUT4), levando a uma supressão da gliconeogénese [13, 33, 35, 36].

Através da estimulação da polimerase e da transcrição do RNA, verifica-se uma proteção da membrana face aos danos induzidos pelos radicais livres e um bloqueio da absorção de toxinas, correlacionando o efeito antioxidante e hepatoprotetor que a silimarina possui. É importante ressaltar que, este extrato tem a capacidade de estabilizar a membrana hepática, modulando a sua permeabilidade. Deste modo, existe um retardamento da transformação das células hepáticas estreladas em miofibroblastos, o que traduz o efeito anti fibrótico, evitando a progressão da esteatose hepática para uma fibrose [32, 33].

Em suma, ao nível das enzimas hepáticas (ALT e AST) verifica-se uma redução dos níveis séricos bem como uma melhoria do perfil lipídico e resistência à insulina [13, 26, 32, 33, 36].

Geralmente, o uso deste composto fitoterápico é feito através de suplementos alimentares, em doses variáveis [26, 27]. Contudo, existem algumas limitações a nível de formulação uma vez que se trata de um extrato lipofílico. A baixa biodisponibilidade e solubilidade em água, resultado da má absorção intestinal e elevado metabolismo de primeira passagem após a absorção são exemplos disso [13, 26, 27, 35].

De modo a suprimir estas limitações, verificou-se em alguns estudos que, a suplementação conjunta com vitamina E, fosfatidilcolina ou a introdução de glicoconjugados apresenta melhorias na absorção e biodisponibilidade, elevando a solubilidade em água, mas mantendo a ação antioxidante. Estas modificações traduzem-se na melhoria da resistência à insulina, perfil lipídico e respetivas enzimas hepáticas, principalmente da γ -GT, bem como a nível histológico [26, 34, 35].

7.2. Curcuma (*Curcuma longa*)

Originária da Índia e, atualmente, presente no cultivo de diversas regiões do mundo, a curcuma é uma planta que figura na família do gengibre (*Zingiberaceae*), com elevada utilização como especiaria. Através dos rizomas desta planta, *Curcuma longa* (Figura 6),

é extraída a curcumina (Figura 7), um polifenol natural, ao qual se atribui um pigmento que varia entre o amarelo e o laranja [4, 12, 13, 26, 38, 40, 42, 44, 45].

A curcumina (diferuloilmetano) é o curcuminoide com maior expressão, cerca de 77%, entre os vários compostos químicos que constituem a curcuma [40].

A literatura relata uma diversidade de ações atribuídas a este curcuminoide como, anti-inflamatório, antioxidante, anticancerígeno, anti fibrótico, antimicrobiano, antidiabético, anti-hiperlipidêmico, quimiopreventivo, anti aterosclerótico, hepatoprotetor, etc.) [13, 38, 39, 41-45].



Figura 6. *Curcuma longa* [37]

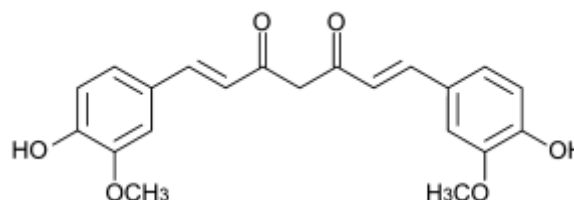


Figura 7. Estrutura da curcumina [26]

No caso do tratamento do fígado gordo não alcoólico, destaca-se a atividade anti-inflamatória, antioxidante, anti fibrótica e a capacidade de modulação da homeostase lipídica [13, 26, 43].

Por ação de diversos estímulos ocorre a supressão de alguns mediadores inflamatórios como, o fator nuclear - kB, lipoxigenase-5 (5-LOX), cicloxigenase-2 (COX-2), gerando uma regulação negativa ao nível das citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α). Deste modo, a curcumina desempenha uma ação anti-inflamatória [38, 39, 41, 44]. Por sua vez, a ação antidiabética, resulta da inativação do NF-kB, nos adipócitos [39]. A ativação do recetor proliferador ativado do peroxissoma gama (PPAR- γ) conduz a uma inibição da ativação das células hepáticas estreladas e evita a progressão da esteatose hepática para um nível de fibrose, demonstrando o seu anti fibrótico [45].

Quanto à ação antioxidante, efetiva-se graças à diminuição da peroxidação lipídica conjuntamente com a indução da expressão de enzimas que, intervêm na eliminação dos radicais livres, superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GSH), atenuando o stress oxidativo – mecanismo patogénico da NAFLD- e exercendo um efeito hepatoprotetor sobre possíveis danos causados nas células hepáticas [39, 45].

A modulação da homeostase lipídica por ação da curcumina é conseguida através de diversos mecanismos. Primeiramente, esta gera uma inibição da expressão de genes lipogénicos (PPAR- α , proteína de transferência de esteres de colesterol – CETP e lipoproteína lípase), assim como da HMG-CoA redutase, levando a uma redução dos níveis séricos dos triglicéridos. Verifica-se também que, ocorre um aumento da expressão da colesterol α -hidroxilase e uma diminuição da absorção intestinal do colesterol, gerando uma melhoria do perfil lípido com redução do colesterol total, colesterol-LDL e um aumento do colesterol-HDL [39, 41, 43].

Os valores séricos das aminotransferases também sofrem uma melhoria, dada a inibição quer da síntese de ácidos gordos quer da biossíntese de ácidos gordos insaturados (ácido esteárico, ácido linoleico e ácido oleico) [38, 42].

Ao nível da função mitocondrial, ocorre uma estimulação da β -oxidação com decréscimo da lipogénese *de novo* [26, 42, 45].

A curcumina pode ainda exercer um efeito benéfico na redução de massa gorda, ao inibir a diferenciação dos adipócitos e PPAR- γ levando a um aumento da adenosina monofosfato (AMP) que ativa a proteína quinase e promove a lipólise [39, 43].

Apesar da baixa biodisponibilidade oral que a curcumina apresenta, vários estudos acerca da formulação têm sido levados a cabo, podendo nos dias de hoje, a suplementação com a mesma ser feita através de cápsulas, diariamente [43, 44].

7.3. Planta do Chá (*Camellia sinensis*)

A planta do chá, *Camellia sinensis* (Figura 8), originária da China é utilizada desde os tempos ancestrais. De acordo com o tratamento ou idade das folhas da planta, é possível estabelecer uma classificação acerca do tipo de chá [53]. O chá verde é uma das bebidas não alcoólicas mais consumidas a nível mundial, sobretudo no leste asiático [26, 46, 47]. A partir das folhas jovens e fechadas da planta do chá, este pode ser obtido não sofrendo qualquer processo fermentativo [47, 48, 52, 53].

Biologicamente, o chá verde possui uma composição caracterizada pela presença de polifenóis e metilxantinas. Dentro do grande grupo que compõe os polifenóis encontram-se os flavonoides, os flavandióis dos quais derivam as catequinas e, os ácidos fenólicos [13, 26, 27, 47, 52, 53].

Dada a estrutura química com elevada hidroxilação, as catequinas e epicatequinas, revelam-se importantes moléculas com ação antioxidante e anti radicais livres [53]. Existe uma diversidade de catequinas que constituem o chá verde como, (+) -catequina, (-) -epicatequina, (-) -epigallocatequina, (-) -epicatequina-3-galato e (-) -epigallocatequina-3-galato (EGCG) [51, 52]. Derivada do éster da epigallocatequina e do ácido gálico, a EGCG

(Figura 9) é a catequina predominante, 50-75%, na composição do chá verde [13, 26, 27, 46, 48-52].



Figura 8. *Camellia sinensis* [29]

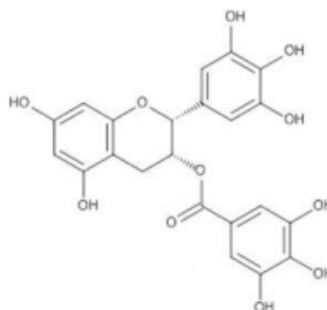


Figura 9. Estrutura do (-) - epigalocatequina-3-galato (EGCG)

[27]

Dadas as inúmeras propriedades demonstradas pela epigalocatequina-3-galato, nomeadamente anti tumorais, anti-hipertensivas, antioxidantes, anti-inflamatórias, anti trombóticas, anti-hiperglicemiantes e hipolipemiantes, esta tem sido estudada de forma crescente na prevenção e tratamento de diversas patologias [13, 46, 49, 50, 52].

O efeito hipolipemiante é exercido através de mecanismos que atuam de forma sinérgica. A EGCG tem a capacidade de formar complexos com lípidos e enzimas lipolíticas, inibindo a fosfolipase A2 e a lipase pancreática. Como resultado, ocorre uma redução da emulsificação luminal e solubilização micelar de lípidos, gerando um bloqueio da hidrólise lipídica e diminuindo a absorção intestinal e, por consequente a nível hepático. Por meio da ativação da proteína quinase via AMP, ocorre uma estimulação da β -oxidação que, conjuntamente com a inibição de genes lipogénicos hepáticos causam uma diminuição da lipogénese e síntese do colesterol [47-50].

Esta redução que se verifica na absorção, através de mecanismos subjacentes, inibe duas enzimas (α -amilase e α -glucosidase) que, por sua vez, inibem o transportador de glicose dependente de sódio sendo a absorção da glicose diminuída. Assim, aumenta a captação a nível muscular e a translocação de GLUT4, exercendo efeitos semelhantes à insulina e provoca um decréscimo da gliconeogénese [48-50]. A ativação da via AMPK e do substrato do recetor de insulina-1 (SIR-1) atenuam a resistência à insulina [48].

Ao nível antioxidante e anti-inflamatório verifica-se que o decréscimo da peroxidação lipídica desencadeia a atividade da superóxido dismutase extracelular ligada ao endotélio (SOD-EC), eliminando espécies reativas do oxigénio (ROS) e atenuando um dos mecanismos patogénicos da NAFLD – stress oxidativo [26]. Por regulação negativa do

fator nuclear kB do recetor *toll-like 4* das endotoxinas (TLR-4/NF-kB) ocorre uma diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias [48]. A adiponectina, hormona cuja biossíntese é afetada em indivíduos com esteatose hepática, antagoniza o efeito de TNF- α , gerando também uma redução ao nível inflamatório [47].

Para além das várias propriedades evidenciadas por esta catequina, EGCG, esta ainda inibe a ativação de células hepáticas estreladas [26].

Verifica-se que, os biomarcadores anormais, com o consumo de chá verde apresentam melhorias como, a bilirrubina, ALT, AST, ALP e γ -GT [12, 26, 48]. Em alguns casos, ocorre uma redução do peso corporal e por consequente, altera o IMC [13].

Contudo, é requerida especial atenção a indivíduos com anemia, problemas cardiovasculares ou insuficiência renal, uma vez que o consumo excessivo altera a biodisponibilidade do ferro [49].

7.4. Berberina (*Berberis spp.*)

A berberina (Figura 10) é um alcaloide de núcleo protoberberina, tradicionalmente utilizado na medicina chinesa [3,54, 57]. A sua formação advém da uma benziltetra-hidroquinoleína com quatro ciclos [53]. Este alcaloide é um composto biologicamente ativo que, pode ser extraído e isolado a partir das raízes, rizomas ou caules de diversas plantas como, *Hydrastis canadensis* (Figura 11), *Berberis aristata*, *Coptis chinensis*, *Coptis rhizome*, *Coptis japonica*, *Phellodendron amurense*, *Phellodendron chinense schneid* [54, 56, 57].

Amplamente utilizado na prática clínica, na forma de sal de cloreto ou sulfato de berberina, apresenta inúmeras propriedades, tais como efeitos antimicrobianos, anti tumorais, anti-inflamatórios, antioxidantes, anti hiperglicémicos e antidislipídicos, desempenhando um papel fulcral na terapêutica de várias patologias [3, 13, 53-57].

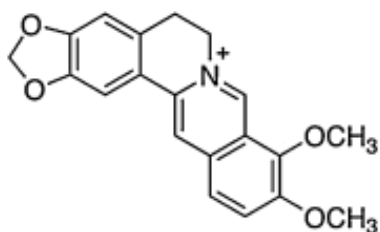


Figura 10. Estrutura da berberina [53]



Figura 11. *Hydrastis canadensis* [30]

Ao nível da melhoria da resistência à insulina pressupõe-se que, a berberina induz ativação da via AMPK e da proteína quinase C (PKC) que leva a um aumento da expressão do recetor de insulina (InsR) e, por consequente a uma secreção da mesma. Ocorre uma indução da translocação do transportador de glicose do tipo 4 (GLUT4) que, conjuntamente, com a redução da absorção intestinal, conduz a um decréscimo da concentração da glicose no sangue. A via AMPK gera uma melhoria na expressão dos recetores de adiponectina e, promove a inibição da gliconeogénese por regulação negativa de enzimas gliconeogénicas [3, 13, 54, 55, 57].

Verifica-se ainda que, por via do PPAR- γ , ocorre uma modificação da fosforilação da tirosina, resultando numa melhoria da resistência à insulina [54, 55].

Face ao efeito antilipidémico que a berberina demonstra, este é exercido através de vários mecanismos. Primeiramente, existe um aumento da transcrição do recetor da lipoproteína de baixa densidade (LDLR), que gera um bloqueio da proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), modulando a homeostase lípica por degradação das LDL [54].

A diminuição da absorção de colesterol a nível intestinal e da secreção a partir dos enterócitos gera um decréscimo dos níveis séricos deste. Quanto aos triglicéridos, a libertação dos mesmos dos hepatócitos para a corrente sanguínea, atenuando acumulação de gordura no fígado, deve-se à expressão da proteína de transferência de triglicéridos microsomal [54, 55].

A ativação da via AMPK e a regulação negativa de vários genes resultam no aumento da β -oxidação e redução da lipogénese [54, 57].

Ao nível antioxidante, a ativação de fatores de transcrição (ex. co ativador PPAR- γ), da sirtuína 3 (SIRT3) e SOD correspondem, respetivamente, a uma biogénese mitocondrial e redução da geração de espécies reativas do oxigénio (ROS) com efeitos sob a disfunção mitocondrial e stress oxidativo [55, 57].

Por ativação da via AMPK e do fator eritróide 2 (Nrf2) existe uma inibição do NF- κ B e fosfatidilinositol-3 quinase/ proteína quinase B (PI3K/PKB), que levam a uma redução da expressão das citocinas pró-inflamatórias. Deste modo, a berberina exerce um efeito anti-inflamatório [55].

Dos vários estudos efetuados, demonstra-se que a berberina tem efeito sob as enzimas hepáticas (ALT e AST), melhorando os seus níveis séricos [13, 54, 55].

7.5. Soja (*Glycine max*)

A planta da soja, *Glycine max* (Figura 12), é originária da Ásia e atualmente, encontra-se cultivada em determinados países da América do Sul, nos Estados Unidos e Índia uma vez que requer climas quentes e húmidos [53]. Considerada uma das principais fontes de

proteína de origem vegetal, é constituída por proteínas (β -conglucina e glicina), isoflavonas, saponinas, fosfolípidos e outros flavonoides [13, 27, 60]. As isoflavonas (Figura 13) que a constituem são a genisteína, daidzeína e a gliciteína e desempenham uma importante ação biológica, sobretudo a nível hormonal dado a sua propriedade estrogénio-*like*. São, por isso, o componente fito estrogénico mais presente na soja [27, 60]. Contudo, as isoflavonas apresentam baixa biodisponibilidade dado o elevado metabolismo de primeira passagem [27]. Os constituintes da soja demonstram ainda ação imunológica e antimicrobiana. Com diversos efeitos benéficos na prevenção e tratamento de doenças crónicas, a soja surge com uma alternativa fitoterapêutica na esteatose hepática [13].



Figura 12. *Glycine max* [31]

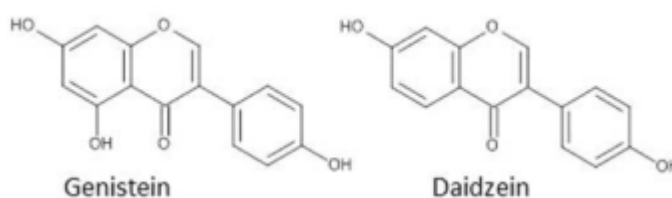


Figura 13. Estrutura das isoflavonas [27]

A proteína da soja, β -conglucina, conjuntamente com as isoflavonas desencadeiam uma regulação negativa sobre a proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis -1c (SREBP-1) suprimindo os genes alvo, levando a uma inibição da lipogénese. Por outro lado, seguindo uma regulação positiva de SREBP-2, promove a lipólise. Adicionalmente, existe um decréscimo/supressão do PPAR γ 2 e do seu gene – proteína específica de gordura 27 (FSP27) com resultado na diminuição da acumulação hepática de gotículas lipídicas que, aliado a uma estimulação da β -oxidação e inibição da síntese de ácidos gordos, conduz a uma redução dos triglicéridos. Os níveis séricos que ilustram o perfil lípido mostram-se diminuídos após ingestão de soja e derivados (ALT, AST, colesterol total e triglicéridos) [13, 27, 58-61].

As isoflavonas desencadeiam uma redução da atividade da α -glucosidase, a nível intestinal, e suprimem a expressão de PPAR- γ no pâncreas. Deste modo, ocorre uma diminuição da síntese de mRNA de GLUT2, gerando um menor transporte de glicose e minimizando a libertação de insulina. Assim, a resistência à insulina, mecanismo patogénico da esteatose hepática é atenuado [58, 59, 61].

Verifica-se que, de modo similar ao que foi descrito nas plantas referidas anteriormente, desempenha ação antioxidante e anti-inflamatória. Por decréscimo da peroxidação lipídica e estimulação de antioxidantes endógenos, SOD e catalase, minimiza o stress oxidativo. A IL-1, IL-6 e o TNF- α encontram-se diminuídos devido à inibição do NF-kB [59, 60].

7.6. Resveratrol

O resveratrol (Figura 14), 3, 5, 4'-trihidroxi-trans-estilbeno, é um polifenol natural presente numa variedade de alimentos como vinho tinto, uvas, amendoins e bagas [4, 12, 13, 26, 63, 65]. Este composto é formado pela estilbeno sintase a partir de dois derivados da coenzima A, malomil-coenzima A e p-kumaril-coenzima A, apresentando duas formas isoméricas, a cis- e a trans-, sendo a segunda mais estável e reativa [26, 62].

Possui atividade antioxidante, anti-inflamatória, estrogénica, cardioprotetora e ainda efeito antiangiogénico [4, 63, 65]. Deste modo, desempenha um papel importante em diversas patologias, nomeadamente, na esteatose hepática não alcoólica.

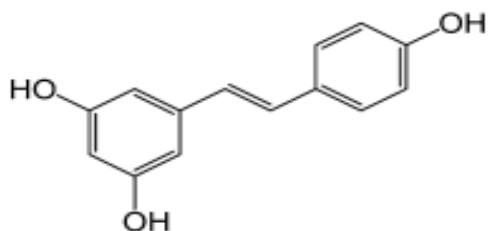


Figura 14. Estrutura do resveratrol [26]

Com ação no metabolismo lipídico, este composto, através da ativação da via AMPK por fosforilação gera uma inativação do recetor X no fígado (LXR α) que, por regulação negativa da SREBP-1c e da síntese de ácidos gordos, inibe a lipogénese, diminuindo a acumulação de triglicéridos no fígado. A suplementação com resveratrol tem impacto também na redução da gordura hepática, uma vez que inativa a acetil-CoA carboxilase (ACC) e palmitoiltransferase-1 (CPT-1). Verifica-se um decréscimo da peroxidação lipídica e uma estimulação da β -oxidação [26, 45, 62-65].

Por ativação da via AMPK, ocorre a ativação da sirtuína 1 (SIRT1) e conseqüente ativação do coativador do recetor Y proliferador ativado de peroxissoma α 1 que causa uma regulação positiva na atividade mitocondrial com resultado na melhoria da resistência à insulina. Existe uma inibição das enzimas responsáveis na gliconeogénese, havendo um

aumento da captação da glicose a nível muscular, assim como uma diminuição da secreção do fator de crescimento insulina-*like* (IGF-1) [62-64].

Quanto à ação anti-inflamatória, este estilbeno, o resveratrol, promove uma redução da secreção de mediadores pró-inflamatórios (IL-1, IL-6, TNF- α). Por via AMPK, tem efeito sobre a SIRT1 e induz um processo de autofagia, com redução da inflamação [62, 64].

Este composto protege a célula hepática de eventuais danos causados por stress oxidativo, dado o seu efeito antioxidante, uma vez que suprime fatores desencadeantes como as espécies reativas do oxigénio (ROS) [13, 62].

O resveratrol trata-se de um composto com baixa solubilidade e, por isso, com fraca absorção intestinal e com repercussão na biodisponibilidade. De modo a ultrapassar esta limitação, surgem algumas soluções como, glicosilação que aumenta a solubilidade e/ou metilação que inibe o metabolismo das sulfotransferases. Podendo, assim, ser administrado por via oral, sob a forma de cápsulas [13, 62].

Vários estudos foram levados a cabo de modo a aumentar quer a solubilidade quer a biodisponibilidade, mas também a estabilidade deste composto minimizando possíveis toxicidades. Foram desenvolvidas diversas formulações e sistemas de entrega tais como, micropartículas/microencapsulação, complexos com ciclodextrinas, formulações com nanopartículas através de nanopartículas sólidas lipídicas, nanopartículas poliméricas, nanosuspensões e sistemas vesiculares como lipossomas [69–72].

Apesar de apresentar efeitos benéficos no tratamento da esteatose hepática como descrito, o resveratrol apresenta alguma controvérsia, pelo que novos estudos devem ser realizados a fim de averiguar a sua eficácia [26, 65].

7.7. Antocianinas

Pertencentes ao grupo dos flavonoides, as antocianinas, como a cianidina-3-O- glucósido (Figura 15) são pigmentos solúveis em água que dão cor vermelha, roxa e azul a uma variedade de frutas e flores. Mirtilos, morangos, ameixas, cerejas e amoras são exemplos de alimentos ricos em antocianinas que são facilmente ingeridos na dieta [12, 25]. Sobre a esteatose hepática, as antocianinas modulam o metabolismo lipídico, o metabolismo da glucose e exercem uma ação antioxidante [13, 26, 45, 68].

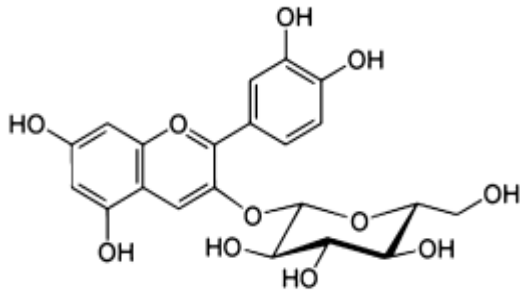


Figura 15. Estrutura da cianidina-3-O-glucósido [26]

Face à modulação da homeostase lipídica, esta é conseguida através da ativação da via AMPK que, primeiramente suprime a SREBP-1 levando a um decréscimo da lipogénese e posteriormente, ocorre a ativação do PPAR α que inibe a expressão do recetor X do fígado (LXR α) e a síntese de ácidos gordos com resultado na estimulação da lipólise. Deste modo, verifica-se uma diminuição da acumulação de gordura hepática, mas também dos níveis séricos das enzimas ALT, AST e sobretudo, γ -GT [26, 66, 68].

Por estimulação da atividade de enzimas antioxidantes, SOD e GSH, existe a eliminação de radicais livres e uma atenuação do stress oxidativo [45,66, 68].

Através de mecanismos subjacentes, por ativação da via AMPK, há a regulação negativa da SREBP-1 que conduz a um aumento da translocação de GLUT4 nos adipócitos e consequente expressão. Este mecanismo é reforçado por inibição da proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1) e pelo TNF- α , desempenhando também uma ação anti-inflamatória. Ocorre uma redução da atividade da proteína de ligação ao retinol 4 (RBP4) e uma supressão da gliconeogénese, com diminuição dos níveis séricos de glicose e aumento da sensibilidade à insulina [66, 67].

8. Conclusão

O fígado é um órgão vital e complexo que, em condições saudáveis, é responsável por uma variedade de funções primordiais que permitem o correto funcionamento do organismo humano, essencialmente funções de síntese e de metabolização.

O fígado gordo não alcoólico (NAFLD) é uma condição prevalente associada a várias comorbidades, incluindo obesidade, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial, não sendo o consumo substancial de bebidas alcoólicas fator desencadeante.

Esta revisão da literatura permitiu destacar a importância de intervenções no estilo de vida, como dieta e exercício físico, bem como o uso de tratamentos farmacológicos e fitoterápicos para o controlo eficaz da condição.

De entre as terapêuticas fitoterápicas analisadas, os compostos fitoterápicos como a silimarina, a curcumina, a EGCG, a berberina, a proteína da soja e as suas isoflavonas, o resveratrol e as antocianinas mostram-se promissores na redução da gordura hepática e inflamação, além de melhorar a resistência à insulina e o perfil lipídico. Estes tratamentos alternativos, com nenhum teor de substâncias sintéticas, combinados com mudanças no estilo de vida, como perda de peso e aumento da atividade física, podem oferecer benefícios significativos para pacientes com NAFLD.

A fitoterapia pode ser uma opção eficaz e natural para promover a saúde e o bem-estar, desde que usada de maneira consciente e informada. É uma abordagem terapêutica que remonta a milhares de anos e é usada em várias culturas ao redor do mundo.

A utilização destes produtos pode ser feita de distintas maneiras devendo esta ser ponderada, sobretudo em indivíduos polimedicados e com outras patologias adjacentes. Formas de administração oral são, por exemplo, cápsulas constituídas por extratos secos ou compostos isolados e infusões.

Revela-se emergente a pesquisa contínua de novas plantas e compostos que demonstrem possível ação terapêutica sobre a patologia, aprofundando o conhecimento científico, essencialmente sobre compostos mais controversos como é o caso do resveratrol.

É importante explorar distintas doses, de modo que sejam simultaneamente seguras e eficazes, estudar a eficácia quando aplicada a diferentes classes etárias bem como efeitos secundários que possam advir, com foco na maximização do efeito terapêutico tendo em consideração a evolução da esteatose hepática. Poderá ser necessário ampliar a população amostral e incluir outros parâmetros aquando da realização de estudos clínicos.

Embora os medicamentos à base de plantas e/ou suplementos fitoterápicos sejam regulamentados pelo INFARMED e DGAV, respetivamente, aquando da aquisição e uso dos mesmos, os indivíduos devem assegurar-se de aspetos fundamentais como, indicação terapêutica, dosagem e qualidade.

Em resumo, a abordagem multidisciplinar que inclui terapias fitoterápicas pode proporcionar uma prevenção/ tratamento do fígado gordo não alcoólico, melhorando a qualidade de vida. O estudo acerca de produtos fitoterapêuticos nesta condição patológica deve ser uma aposta da comunidade científica, dado o crescente interesse na fitoterapia acompanhado do aumento da prevalência da patologia.

9. Referências Bibliográficas

1. Sibulesky, L. (2013). Normal liver anatomy. In *Clinical Liver Disease* (Vol. 2, Issue SUPPL. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/cld.124>
2. Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H. (2017). The liver. In *Current Biology* (Vol. 27, Issue 21, pp. R1147–R1151). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019>
3. ZHU, J. Z., YI, H. W., HUANG, W., PANG, T., ZHOU, H. P., & WU, X. D. (2020). Fatty liver diseases, mechanisms, and potential therapeutic plant medicines. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 18(3), 161–168. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(20\)30017-0](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(20)30017-0)
4. Li, S., Tan, H. Y., Wang, N., Cheung, F., Hong, M., & Feng, Y. (2018). The Potential and Action Mechanism of Polyphenols in the Treatment of Liver Diseases. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2018). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2018/8394818>
5. “Fígado Gordo I CUF” [Online]. Available: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/figado-gordo>. [Accessed: 23-Apr-2024].
6. Balunas, M. J., & Kinghorn, A. D. (2005). Drug discovery from medicinal plants. *Life sciences*, 78(5), 431–441. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.012>
7. Laccourreye, O., Werner, A., Laccourreye, L., & Bonfils, P. (2017). Benefits, pitfalls and risks of phytotherapy in clinical practice in otorhinolaryngology. In *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* (Vol. 134, Issue 2, pp. 95–99). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2016.11.001>
8. Javodbek Mirzaali, A., Mirzabek Begzod, M., & Akobir Ravshan, S. (n.d.). *LIVER ANATOMY, HISTOLOGY AND PHYSIOLOGY*.
9. Dextreit, R., *O fígado: esse desconhecido*. Edições ITAU.
10. Abdel-Misih, S. R. Z., & Bloomston, M. (2010). Liver Anatomy. In *Surgical Clinics of North America* (Vol. 90, Issue 4, pp. 643–653). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2010.04.017>
11. Ozougwu, J. C. (2017). Physiology of the liver. In *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences* (Vol. 4).
12. Guo, X., Yin, X., Liu, Z., & Wang, J. (2022). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 24). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms232415489>
13. Bagherniya, M., Nobili, V., Blesso, C. N., & Sahebkar, A. (2018). Medicinal plants and bioactive natural compounds in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A clinical review. In *Pharmacological Research* (Vol. 130, pp. 213–240). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.020>

14. Friedman, S. L., Neuschwander-Tetri, B. A., Rinella, M., & Sanyal, A. J. (2018). Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. In *Nature Medicine* (Vol. 24, Issue 7, pp. 908–922). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
15. Pouwels, S., Sakran, N., Graham, Y., Leal, A., Pintar, T., Yang, W., Kassir, R., Singhal, R., Mahawar, K., & Ramnarain, D. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. In *BMC Endocrine Disorders* (Vol. 22, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
16. Duseja, A., & Chalasani, N. (2013). Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). In *Hepatology International* (Vol. 7, pp. S755–S764). Springer India. <https://doi.org/10.1007/s12072-013-9480-x>
17. Clark, J. M., Brancati, F. L., & Diehl, A. M. (2002). Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 122(6), 1649–1657. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33573>
18. Papatheodoridi, M., & Cholongitas, E. (2019). Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Current Pharmaceutical Design*, 24(38), 4574–4586. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190117102111>
19. Munteanu, M. A., Nagy, G. A., & Mircea, P. A. (2016). Current management of NAFLD. In *Clujul Medical* (Vol. 89, Issue 1, pp. 19–23). Universitatea de Medicina si Farmacie Iuliu Hatieganu. <https://doi.org/10.15386/cjmed-539>
20. Mantovani, A., & Dalbeni, A. (2021). Treatments for nafld: State of art. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 5, pp. 1–27). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22052350>
21. Nassir, F. (2022). NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. In *Biomolecules* (Vol. 12, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biom12060824>
22. Romero-Gómez, M., Zelber-Sagi, S., & Trenell, M. (n.d.). *Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise*.
23. Tuccillo, C., Federico, A., & Loguercio, C. (n.d.). *The treatment of NAFLD*. <https://www.researchgate.net/publication/7534065>
24. Huang, D. Q., El-Serag, H. B., & Loomba, R. (2021). Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 18, Issue 4, pp. 223–238). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>
25. Ore, A., & Akinloye, O. A. (2021). Phytotherapy as multi-hit therapy to confront the multiple pathophysiology in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of experimental interventions. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 57, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/medicina57080822>

26. Salomone, F., Godos, J., & Zelber-Sagi, S. (2016). Natural antioxidants for non-alcoholic fatty liver disease: Molecular targets and clinical perspectives. In *Liver International* (Vol. 36, Issue 1, pp. 5–20). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/liv.12975>
27. Van De Wier, B., Koek, G. H., Bast, A., & Haenen, G. R. M. M. (2017). The potential of flavonoids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(4), 834–855. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.952399>
28. *Silybum marianum* - Cambridge University Botanic Garden. (s.d.). Cambridge University Botanic Garden. Available: <https://www.botanic.cam.ac.uk/the-garden/plant-list/silybum-marianum/>. [Accessed: 22-July-2024]
29. *Camellia sinensis* - Monaco Nature Encyclopedia. (s.d.). Monaco Nature Encyclopedia. Available: <http://www.monaconatureencyclopedia.com/camellia-sinensis/?lang=en>. [Accessed: 22-July-2024]
30. An Appalachian Plant Monograph. Goldenseal. *Hydrastis canadensis* L. - Scientific Figure on ResearchGate. Available: https://www.researchgate.net/figure/Hydrastis-canadensis-flower-and-early-leaves-Photo-by-Jesse-Sommerlatt_fig2_236659731. [Accessed: 03 Aug 2024]
31. Nova, R., Hoemardani, A. S., & Louisa, M. (2021). Potential of herbal medicines in cancer therapy. *The Indonesia Journal of Cancer Control*, 1(1), 32–42. <https://doi.org/10.52830/inajcc.v1i1.44>
32. Cacciapuoti, F., Scognamiglio, A., Palumbo, R., Forte, R., & Cacciapuoti, F. (2013). Silymarin in non alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*, 5(3), 109–113. <https://doi.org/10.4254/wjh.v5.i3.109>
33. Zhong, S., Fan, Y., Yan, Q., Fan, X., Wu, B., Han, Y., Zhang, Y., Chen, Y., Zhang, H., & Niu, J. (2017). The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. In *Medicine (United States)* (Vol. 96, Issue 49). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009061>
34. Aller, R., Izaola, O., Gómez, S., Tafur, C., González, G., Berroa, E., ... & De Luis, D. A. (2015). Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 19(16).
35. Federico, A., Dallio, M., & Loguercio, C. (2017). Silymarin/Silybin and chronic liver disease: A marriage of many years. In *Molecules* (Vol. 22, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules22020191>
36. Li, S., Duan, F., Li, S., & Lu, B. (2023). Administration of Silymarin in NAFLD/NASH: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Hepatology*, 101174.

37. Açafração-da-terra – Wikipédia, a enciclopédia livre. Available: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Açafração-da-terra>. [Accessed: 31-July-2024]
38. Goodarzi, R., Sabzian, K., Shishehbor, F., & Mansoori, A. (2019). Does turmeric/curcumin supplementation improve serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In *Phytotherapy Research* (Vol. 33, Issue 3, pp. 561–570). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/ptr.6270>
39. Jalali, M., Mahmoodi, M., Mosallanezhad, Z., Jalali, R., Imanieh, M. H., & Moosavian, S. P. (2020). The effects of curcumin supplementation on liver function, metabolic profile and body composition in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In *Complementary Therapies in Medicine* (Vol. 48). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102283>
40. Kotha, R. R., & Luthria, D. L. (2019). Curcumin: Biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. In *Molecules* (Vol. 24, Issue 16). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules24162930>
41. Malik, A., & Malik, M. (2024). Effects of curcumin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. In *Canadian Liver Journal* (Vol. 7, Issue 2, pp. 299–315). University of Toronto Press. <https://doi.org/10.3138/canlivj-2023-0022>
42. Mansour-Ghanaei, F., Pourmasoumi, M., Hadi, A., & Joukar, F. (2019). Efficacy of curcumin/turmeric on liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Integrative Medicine Research*, 8(1), 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2018.07.004>
43. Ngu, M. H., Norhayati, M. N., Rosnani, Z., & Zulkifli, M. M. (2022). Curcumin as adjuvant treatment in patients with non-alcoholic fatty liver (NAFLD) disease: A systematic review and meta-analysis. In *Complementary Therapies in Medicine* (Vol. 68). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102843>
44. Rahmani, S., Asgary, S., Askari, G., Keshvari, M., Hatamipour, M., Feizi, A., & Sahebkar, A. (2016). Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-controlled Trial. *Phytotherapy Research*, 1540–1548. <https://doi.org/10.1002/ptr.5659>
45. Yang, K., Chen, J., Zhang, T., Yuan, X., Ge, A., Wang, S., Xu, H., Zeng, L., & Ge, J. (2022). Efficacy and safety of dietary polyphenol supplementation in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.949746>
46. Chen, C., Liu, Q., Liu, L., Hu, Y. Y., & Feng, Q. (2018). Potential Biological Effects of (-)-Epigallocatechin-3-gallate on the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In

Molecular Nutrition and Food Research (Vol. 62, Issue 1). Wiley-VCH Verlag.
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201700483>

47. Hussain, M., Habib-Ur-Rehman, & Akhtar, L. (2017). Therapeutic benefits of green tea extract on various parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 33(4), 931–936. <https://doi.org/10.12669/pjms.334.12571>
48. James, A., Wang, K., & Wang, Y. (2023). Therapeutic Activity of Green Tea Epigallocatechin-3-Gallate on Metabolic Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases: The Current Updates. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 13). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu15133022>
49. Mansour-Ghanaei, F., Hadi, A., Pourmasoumi, M., Joukar, F., Golpour, S., & Najafgholizadeh, A. (2018). Green tea as a safe alternative approach for nonalcoholic fatty liver treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. In *Phytotherapy Research* (Vol. 32, Issue 10, pp. 1876–1884). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/ptr.6130>
50. Sakata, R., Nakamura, T., Torimura, T., Ueno, T., & Sata, M. (2013). Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients: A double-blind placebo-controlled study. *International Journal of Molecular Medicine*, 32(5), 989–994. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1503>
51. Tang, G., Xu, Y., Zhang, C., Wang, N., Li, H., & Feng, Y. (2021). Green tea and epigallocatechin gallate (Egcg) for the management of nonalcoholic fatty liver diseases (nafl): Insights into the role of oxidative stress and antioxidant mechanism. In *Antioxidants* (Vol. 10, Issue 7). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox10071076>
52. Zhao, T., Li, C., Wang, S., & Song, X. (2022). Green Tea (*Camellia sinensis*): A Review of Its Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27123909>
53. *Farmacognosia e Fitoquímica* (4^a ed.). (2014). Fundação Calouste Gulbenkian.
54. Koperska, A., Wesolek, A., Moszak, M., & Szulińska, M. (2022). Berberine in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—A Review. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 17). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu14173459>
55. Nie, Q., Li, M., Huang, C., Yuan, Y., Liang, Q., Ma, X., Qiu, T., & Li, J. (2024). The clinical efficacy and safety of berberine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and systematic review. In *Journal of Translational Medicine* (Vol. 22, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05011-2>
56. Tillhon, M., Guamán Ortiz, L. M., Lombardi, P., & Scovassi, A. I. (2012). Berberine: New perspectives for old remedies. In *Biochemical Pharmacology* (Vol. 84, Issue 10, pp. 1260–1267). <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.07.018>

57. Zhu, X., Bian, H., & Gao, X. (2016). The potential mechanisms of berberine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. In *Molecules* (Vol. 21, Issue 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules21101336>
58. Neshatbini Tehrani, A., Hatami, B., Daftari, G., Hekmatdoost, A., Yari, Z., Salehpour, A., Hosseini, S. A., & Helli, B. (2024). The effect of soy isoflavones supplementation on metabolic status in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized placebo controlled clinical trial. *BMC Public Health*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18812-3>
59. Oliveira, L. P. M., de Jesús, R. P., Freire, T. O., Oliveira, C. P., Castro Lyra, A., & Lyra, L. G. C. (2012). Mecanismos moleculares posibles mediados por la soja en la prevención y el tratamiento de la hepatopatía grasa no alcohólica. In *Nutricion Hospitalaria* (Vol. 27, Issue 4, pp. 991–998). <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.4.5833>
60. Xiao, C. W., & Hendry, A. (2022). Hypolipidemic Effects of Soy Protein and Isoflavones in the Prevention of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease- A Review. In *Plant Foods for Human Nutrition* (Vol. 77, Issue 3, pp. 319–328). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11130-022-00984-1>
61. Xiong, P., & Zhu, Y. F. (2021). Soy diet for nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. In *Medicine (United States)* (Vol. 100, Issue 22, p. E25817). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025817>
62. Charytoniuk, T., Drygalski, K., Konstantynowicz-Nowicka, K., Berk, K., & Chabowski, A. (2017). Alternative treatment methods attenuate the development of NAFLD: A review of resveratrol molecular mechanisms and clinical trials. In *Nutrition* (Vol. 34, pp. 108–117). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.09.001>
63. Shang, J., Chen, L. L., Xiao, F. X., Sun, H., Ding, H. C., & Xiao, H. (2008). Resveratrol improves non-alcoholic fatty liver disease by activating AMP-activated protein kinase. *Acta Pharmacologica Sinica*, 29(6), 698–706. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00807.x>
64. Theodotou, M., Fokianos, K., Moniatis, D., Kadlenic, R., Chrysikou, A., Aristotelous, A., Mouzouridou, A., Diakides, J., & Stavrou, E. (2019). Effect of resveratrol on non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7607>
65. Zhang, C., Yuan, W., Fang, J., Wang, W., He, P., Lei, J., & Wang, C. (2016). Efficacy of resveratrol supplementation against non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *PLoS ONE*, 11(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161792>

66. Mehmood, A., Zhao, L., Wang, Y., Pan, F., Hao, S., Zhang, H., ... & Usman, M. (2021). Dietary anthocyanins as potential natural modulators for the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A comprehensive review. *Food Research International*, *142*, 110180.
67. Sasaki, R., Nishimura, N., Hoshino, H., Isa, Y., Kadowaki, M., Ichi, T., Tanaka, A., Nishiumi, S., Fukuda, I., Ashida, H., Horio, F., & Tsuda, T. (2007). Cyanidin 3-glucoside ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity due to downregulation of retinol binding protein 4 expression in diabetic mice. *Biochemical Pharmacology*, *74*(11), 1619–1627. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.08.008>
68. Valenti, L., Riso, P., Mazzocchi, A., Porrini, M., Fargion, S., & Agostoni, C. (2013). Dietary anthocyanins as nutritional therapy for nonalcoholic fatty liver disease. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2013/145421>
69. Summerlin, N., Soo, E., Thakur, S., Qu, Z., Jambhrunkar, S., & Popat, A. (2015). Resveratrol nanoformulations: challenges and opportunities. *International journal of pharmaceutics*, *479*(2), 282-290.
70. Amri, A., Chaumeil, J. C., Sfar, S., & Charrueau, C. (2012). Administration of resveratrol: what formulation solutions to bioavailability limitations?. *Journal of controlled release*, *158*(2), 182-193.
71. Robertson, I., Hau, T. W., Sami, F., Ali, M. S., Badgular, V., Murtuja, S., ... & Ansari, M. T. (2022). The science of resveratrol, formulation, pharmacokinetic barriers and its chemotherapeutic potential. *International Journal of Pharmaceutics*, *618*, 121605.
72. Pangeeni, R., Sahni, J. K., Ali, J., Sharma, S., & Baboota, S. (2014). Resveratrol: review on therapeutic potential and recent advances in drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*, *11*(8), 1285-1298.

Capítulo 2 – Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar

1. Introdução

A farmácia hospitalar (FH) é tida como um dos pilares basilares do circuito do medicamento, em meio hospitalar. Através do uso correto e racional do medicamento e produtos de saúde, os Serviços Farmacêuticos (SF) asseguram a terapêutica providenciada aos doentes que recorrem a esta rede de cuidados.

O presente relatório diz respeito à minha experiência profissionalizante na vertente de farmácia hospitalar, decorrida entre o dia 02 de outubro e o dia 24 de novembro de 2023, nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), sob supervisão da Dra. Maria Olímpia Fonseca, diretora dos SF.

O CHUCB é composto pelo Hospital Pêro da Covilhã e o Hospital do Fundão, sendo uma instituição de referência na prestação de cuidados de saúde.

Os Serviços Farmacêuticos seguem protocolos internos e operativos que regulam as suas atividades e, objetivos e indicadores de qualidade que avaliam o desempenho das mesmas. Deste modo, desde abril de 2011, os SF do CHUCB são acreditados pela “Joint Commission International” (JCI) e certificados pela Norma “International Organization for Standardization” (ISO) 9001:2008.

Durante o período de estágio neste serviço, contactei com as áreas que o constituem: setor de dose unitária, setor de ambulatório, setor de farmacotecnia e setor de aquisição e logística.

O relatório tem como objetivo transmitir o funcionamento dos SF bem como todas as atividades decorrentes e conhecimentos adquiridos ao longo de oito semanas.

2. Organização dos Serviços Farmacêuticos

A equipa dos SF do CHUCB, aquando do decorrer do meu estágio curricular, era constituída por onze farmacêuticos hospitalares (FH), nove técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), seis assistentes operacionais (AO) e uma assistente técnica (AT).

De acordo com Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, o horário de funcionamento deve ser adequado à instituição. Assim, os SF funcionavam das 09h às 19h, durante a semana. De forma rotativa, diariamente, um farmacêutico ficava de prevenção, estando fisicamente até às 22h nos SF.

Ao fim de semana, o horário de funcionamento era das 09h às 17h. Durante as restantes horas e período noturno, os serviços eram assegurados pelo farmacêutico hospitalar de prevenção [1].

3. Aquisição e Logística dos Serviços Farmacêuticos

3.1. Seleção

A seleção do fármaco constitui a primeira etapa do circuito do medicamento em meio hospitalar. Trata-se de uma fase crucial para garantir o uso racional do medicamento.

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), constituída em paridade por médicos e farmacêuticos, elabora o Guia Farmacoterapêutico (GFT) a utilizar no CHUCB e estipula os medicamentos e produtos de saúde que podem ser prescritos bem como utilizados. Esta lista é atualizada anualmente e encontra-se disponível para consulta na *Intranet*.

A introdução ou exclusão de um medicamento no GFT é realizada através de uma ficha que é submetida à CFT, que delibera sobre o mesmo. Na ficha deve constar a substância ativa, nome comercial, dosagem, forma farmacêutica, via de administração, apresentação, indicações terapêuticas, posologia, os critérios de prescrição, o custo por dose, a(s) terapêutica(s) que é utilizada para a mesma indicação terapêutica, a justificação da introdução/exclusão e bibliografia que fundamente o pedido. Durante o meu período de estágio neste setor, procedi à elaboração de documentos, posteriormente analisados em reunião semanal de CFT, para a introdução de novas doses de dois fármacos já em uso no CHUCB: aripiprazol 7,5 mg/ml e paliperidona de 700 mg e 1000 mg.

É ainda da competência da CFT a avaliação caso a caso de medicamentos para a terapêutica de um determinado doente. Deve-se proceder à justificação individual de tratamento que, posteriormente é analisada pelo farmacêutico, antes da CFT. Esta justificação é composta pelo nome do doente, número do processo clínico, data de nascimento, médico requerente, medicamento solicitado, indicação terapêutica proposta,

plano terapêutico, justificação clínica, historial clínico e linhas prévias de tratamento, se aplicável. Com recurso à base de dados de medicamento de uso humano da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, INFARMED (INFOMED) e ao Formulário Nacional do Medicamento (FNM), o farmacêutico deve tentar perceber se a indicação terapêutica proposta se encontra no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e, se tal, se possui deferimento de financiamento.

No final, é emitido um parecer e são enunciados os custos da terapêutica. Este parecer é analisado pela CFT, sobre o qual é emitida uma deliberação.

Ocasionalmente, o farmacêutico pode submeter o pedido ao Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS), no caso de este ter indicação terapêutica no RCM, mas não apresentar Relatório de Avaliação Financiamento Público (RAFP).

No âmbito das atividades levadas a cabo por este setor, realizei análise mensal do custo de um fármaco, Tyenne® (tocilizumab), para o tratamento da artrite reumatoide destinado a 3 doente a realizar terapêutica em regime de ambulatório. Procedi também à atualização dos stocks ideais de diversos serviços, permitindo deste modo, otimizar a gestão do medicamento.

3.2. Aquisição

A correta aquisição quer de medicamentos, produtos de saúde ou dispositivos médicos requer um conjunto de procedimentos que a antecedem. São procedimentos esses a elaboração de estimativas de consumo, avaliação e atualização dos indicadores de gestão (ponto de encomenda, stock máximo, quantidade adquirir), determinação do stock máximo e mínimo de cada serviço. Diariamente, é efetuado um pedido de compras tendo em conta os procedimentos acima supracitados.

A aquisição pode ser feita dos seguintes modos: aquisição centralizada (SPMS) e publicada no catálogo – CPAs; consultas ao abrigo dos CPAs; concurso limitado; consulta direta e fornecedores; compra urgente a fornecedores locais (farmácia comunitárias; Plural-Cooperativa Farmacêutica). É um trabalho conjunto com o Serviço de Logística Hospitalar (SLH).

Cabe ao farmacêutico responsável pela logística dos SF, a análise de consumos diários e mensais; atualização de pontos de encomenda; analisar diariamente a lista de artigos abaixo do ponto de encomenda e elaborar pedidos de compra na aplicação SGICM. O SLH procede à análise dos pedidos de compra e emite a nota de encomenda (NE).

3.2.1. Autorização de Utilização Excecional

A autorização de utilização excecional (AUE) é solicitada sempre que um determinado medicamento não possua autorização de introdução no mercado (AIM), em Portugal e, se destine à terapêutica de um determinado doente [2].

A AUE pode ser classificada de três formas: AUE para um doente específico, AUE de lote e AUE para medicamentos sem autorização ou registos válidos em Portugal (SAR) [3].

Tal como referido num ponto anterior, a AUE para um doente específico está sujeita a uma submissão ao SIATS. No caso de um medicamento se encontrar em rutura e não existam alternativas terapêuticas, pode ser requerida a AUE de lote.

A utilização excecional de medicamento tem um carácter excecional e carece de uma autorização por parte do INFARMED.

3.3. Receção e conferência de produtos adquiridos

A receção e conferência de produtos adquiridos tem início na área afeta à logística hospitalar, onde o assistente técnico deste serviço deve proceder a uma conferência administrativa e documental. Posteriormente, os medicamentos e produtos de saúde transitam para a zona de receção dos SF, a cargo de um técnico superior de diagnóstico e terapêutica.

A conferência é feita com recurso a leitura ótica ligada a uma plataforma, que dá cumprimento ao código comunitário relativo aos medicamentos de uso humano, impedindo a introdução de medicamentos falsificados na cadeia de abastecimento legal. Deve ser inserido no sistema informático, o número da NE e respetiva data, número da guia de remessa e o número da fatura. No final da receção, é emitida e impressa uma cópia das quantidades validadas. Esta deve ser rubricada e entregue nos SLH. Uma das cópias da guia de entrega permanece nos SF e a outra retorna ao Serviço de LH.

Medicamentos sem código QR (matérias-primas, soluções de grandes volumes) e medicamentos de AUE, a conferência é feita manualmente, devendo procurar verificar a conformidade e bom estado de conservação.

Aquando da receção de artigos da cadeia de frio, estes devem ser armazenados temporariamente em frigoríficos da zona de receção dos SF até se proceder à conferência. Para além destes, alguns produtos como matérias-primas e derivados do plasma devem fazer-se acompanhar de boletins de análise e, na eventualidade, da ficha de dados de segurança. Os medicamentos citotóxicos devem ser rececionados de forma separada. As embalagens devem ser inspecionadas para verificar se não ocorreu nenhum derrame ou

quebra durante o transporte, devendo o AO ou qualquer pessoa que os manuseie, fazer uso de luvas e equipamento de proteção individual.

Caso se detetem embalagens danificadas e artigos cujo transporte não respeite as condições especiais de conservação, nomeadamente quando houve interrupção da cadeia de frio, estes devem ser recusados. Somente medicamentos e produtos de saúde com prazos de validade superior a 6 meses devem ser rececionadas. Perante situações em que não se verifique esta condição, o farmacêutico responsável pela aquisição e logística deve avaliar a viabilidade.

3.4. Armazenamento

Após a receção e conferência dos produtos adquiridos, procede-se ao armazenamento dos mesmo no armazém central (armazém 10). Esta tarefa encontra-se alocada a um assistente operacional com a supervisão de um TSĐT. Os medicamentos e produtos farmacêuticos são acondicionados por ordem alfabética de DCI, ordem crescente de dosagem e seguindo a regra FEFO “First Expire First Out”, referente ao prazo de validade. O armazém central encontra-se então organizado da seguinte forma:

- Armários deslizantes organizados por grupos (antibióticos, anestésicos, medicação para ambulatório, antirretrovirais, formas para uso oftálmico, material de penso, leites para pediatria, produtos para estomatologia e anticoncecionais)
- Duas câmaras frigoríficas para armazenamento de produtos termolábeis;
- Armário de benzodiazepinas

Os injetáveis de grande volume e desinfetantes possuem um armazém onde são acondicionados, armazém 120. O mesmo sucede para os inflamáveis que têm uma sala própria.

Os SF adotaram algumas técnicas de modo a minimizar erros associados a medicamentos. De acordo com um código de cores, por exemplo, é possível distinguir as diferentes dosagens de um mesmo medicamento (verde - dosagem mais baixa; amarelo/laranja – dosagem intermédia; vermelho – dosagem mais elevada). Para embalagens semelhantes, é colocado um sinal STOP com a indicação “Medicamentos com embalagens idênticas”. No caso de medicamentos LASA (“Look-Alike Sound-Alike”) é aplicado o método de inserção de letras maiúsculas [4].

É importante que durante o armazenamento se tenha especial atenção aos produtos que possuem uma validade a expirar dentro de 4 meses.

3.4.1. Controlo de stocks e validade

Os SF do CHUCB são constituídos por diversos armazéns, cujo stock físico é, regularmente, auditado através do cruzamento de dados fornecidos pela aplicação informática e pelos dados recolhidos. As auditorias baseiam-se em princípios de controlo de qualidade similares, mas seguem procedimentos distintos.

As auditorias internas são feitas em dias pré-definidos. As contagens efetuadas são conferidas com o sistema informático e, em caso de irregularidades no stock, são confrontadas entre armazéns e corrigidas.

Mensalmente, é emitida uma lista que discrimina todos os produtos cuja validade irá expirar dentro de 4 meses. Os TSDT verificam a existência dos mesmos nos diversos armazéns dos SF e registam os produtos e respetivas quantidades num impresso próprio do serviço informático. O farmacêutico responsável pela logística analisa essa listagem e toma diferentes diligências de acordo com as necessidades, de modo a escoar os produtos que não têm viabilidade de consumo. Isto pode ser feito através do contacto com fornecedores ou outros hospitais.

Todos os produtos que apresentem um prazo de validade expirado, no final de cada mês, devem ser transferidos para o armazém quarentena (armazém 18). Estes produtos podem ter dois destinos, devolução ou abate.

Produtos que foram elegíveis para crédito, ou troca, pelos fornecedores, são transferidos para o armazém informático 202, após contacto com o SLH e enviados para o mesmo serviço acompanhados do impresso de transferência.

O farmacêutico responsável pelo setor elabora uma lista dos produtos que propõe para abate e envia para a Direção do Serviço de Logística Hospitalar. O abate só se concretiza na presença do farmacêutico e de um colaborador da logística, em data definida.

4. Distribuição

A distribuição é uma etapa fulcral para garantir que os medicamentos sejam prescritos e dispensados adequadamente, utilizados de forma racional, reduzindo erros relacionados com a medicação. Deste modo, permite uma monitorização do tratamento, reduz o tempo dedicado a todas essas atividades de cuidado e agiliza os custos associados à terapêutica [5, 6].

Os níveis de stock (qualitativos e quantitativos) devem ser determinados e atualizados não só nos armazéns dos SF, pelo farmacêutico, mas também nas unidades de apoio, internamentos e nos carros de troca em colaboração com os diretores de serviço e

enfermeiro chefe. Além disso, circuitos e periodicidade de reposições devem ser estabelecidos.

A distribuição inicia-se no armazém central dos SF para os diversos serviços clínicos. Pode ser de três tipos: sistema clássico (requisição eletrónica a partir de uma listagem de stock pré-definido); reposição de stocks nivelados (carregamento e troca de carros com stock pré-definido ou de stocks existentes nos serviços clínicos) ou através do sistema semiautomático Pyxis™.

4.1. Distribuição tradicional ou clássica

Nos SF do CHUCB, existem dias calendarizáveis para satisfazer os pedidos efetuados pelos diferentes serviços clínicos (SC). É emitida uma listagem dos medicamentos e produtos de saúde requisitados com as respetivas quantidades e os níveis de stock. Os TSDT procedem então à recolha dos pedidos e colocam numa caixa apropriada, que posteriormente, é entregue no SC pelo assistente operacional.

Os pedidos devem, idealmente, ser efetuados até às 14 horas para que se proceda à entrega no próprio dia. Contudo, existem exceções, como a urgência geral e a urgência pediátrica.

Sempre que se verifiquem ruturas ou se proceda a substituições de produtos farmacêuticos, os SC devem ser informados, além de que na ficha que acompanha o pedido, deve estar um autocolante encarnado a identificar a situação.

Enquanto estagiária, participei na elaboração de pedidos de diversos serviços: cirurgia 2, medicina 1 e urgência pediátrica.

4.2. Distribuição por reposição de stocks nivelados

A distribuição por reposição de stocks nivelados por ser feita por carregamento e troca de carros com stocks pré-definidos ou verificação de stocks existentes nos SC.

A Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Unidade de Cirurgia de Ambulatório, Urgência Pediátrica, Urgência Obstétrica e a Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER) são SC que possuem carros de armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde que permitem a reposição por níveis, mantendo disponíveis e acessíveis os medicamentos no serviço. Especificamente, UAVC e a Urgência, têm ao dispor 2 carros, um no SC e outro devidamente preparado para a troca nos SF, aquando da chegada do carro do SC para reposição de stock.

Durante o estágio, pode assistir e auxiliar na reposição do carro da urgência obstétrica.

Relativamente à verificação dos stocks existentes nos diversos SC, presenciei à verificação da triagem da Urgência Geral. Primeiramente, era efetuada uma contagem física dos

medicamentos presentes em cada gaveta e, posteriormente, com recurso ao PDA era efetuada a leitura dos códigos de barras de cada medicamento. Este equipamento fornece informações acerca da quantidade física existente e, automaticamente, calcula a diferença relativamente ao stock pré-definido e envia o pedido para o sistema informático dos SF. Cabe aos TSDT proceder à elaboração do mesmo e respetiva reposição, sendo que a mesma também pode ser realizada por um AO, mas com supervisão [5].

4.2.1. Sistemas de distribuição semiautomática: Pyxis™

Tal como sucede na distribuição tradicional ou clássica, existem dias definidos para se proceder à reposição de stocks das estações Pyxis™. Estas encontram-se apenas em 4 serviços: Bloco Operatório, Urgência Geral, Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD) e Urgência Pediátrica.

O stock de medicamentos existente em cada Pyxis™ é previamente definido pelo farmacêutico responsável pela logística, enfermeiro-gestor e diretor de serviço de cada unidade. Tendo em conta o perfil de consumo de cada unidade, é estabelecido um stock máximo e um stock mínimo bem como a periodicidade de reposição.

Através do sistema informático, o TSDT afeta à logística procede à emissão da listagem de produtos farmacêuticos e respetivas quantidades em falta para que se atinja o stock máximo. Desta forma, procede à recolha e verificação dos mesmos e transporta-os até à estação em causa. Deve começar por inserir os seus dados de autenticação e selecionar a opção de reposição de stock bem como os produtos a ser repostos. Deve ainda verificar se o número que lhe aparece no ecrã corresponde, efetivamente, ao número de medicamentos que estão na gaveta. Caso não se verifique, deve ser corrigido e, seguidamente deve introduzir o número de unidades que repõe. Os medicamentos que não forem repostos, devem ser comunicados tanto ao farmacêutico do setor, como ao enfermeiro gestor da unidade.

Mensalmente, é emitida a lista de produtos cuja validade esteja a caducar, devendo o TSDT verificar a existência dos mesmos. Pode proceder-se à troca para outro serviço no caso de se verificar que ocorre um escoamento dos mesmos.

Aquando da limpeza da estação Pyxis™, trimestralmente, esta é inventariada. O stock informático dos SF deve ser confrontado com o stock da estação Pyxis™ e realizados acertos, se necessário.

4.3. Distribuição individual diária em dose unitária

O papel do farmacêutico na distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos é fundamental uma vez que permite que se gere um perfil farmacoterapêutico, após validação da prescrição. Desta forma, recorrendo a este tipo de distribuição, o tempo despendido pelos enfermeiros na preparação da medicação é reduzido e pode ser utilizado no cuidado dos doentes, na promoção e aumento da segurança e uso racional do medicamento.

O processo inicia-se com uma prescrição médica, informatizada, que é validada por um farmacêutico depois de se verificar a adequabilidade da medicação à patologia e ao doente internado, possíveis duplicações, interações medicamentosas, alergias documentadas, erros na dose, frequência de administração, via de administração, etc. Sempre que se detete alguma incoerência ou existam dúvidas, o médico prescritor deve ser contactado. Posteriormente, inicia-se a preparação da medicação que irá ser distribuída em cada setor de internamento. Os técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica estão encarregues desta tarefa. Após a validação das prescrições pelo farmacêutico, os TSDT emitem e imprimem o mapa de distribuição para cada serviço clínico e enviam-no para sistemas semiautomatizados, o Kardex® e o FDS®.

Cada gaveta de medicação é identificada com os dados do doente. No caso de existirem nomes idênticos, as gavetas devem ser sinalizadas com um autocolante “NOMES IDÊNTICOS” de forma a evitar erros. A preparação manual da medicação é feita seguindo o mapa de distribuição para um período de 24 horas. A medicação que não for colocada nas gavetas individuais do doente deve ser identificada com uma etiqueta que contenha os dados do respetivo doente. No caso de haver rutura de medicamentos, no interior da gaveta, deverá ser colocada uma etiqueta de modo a sinalizar os enfermeiros [1, 5].

Certas classes terapêuticas como, imunomoduladores, estimuladores de hematopoiese, antivíricos e anticorpos monoclonais, que requerem maior rastreabilidade são sinalizadas pelo número de lote. Desta forma, estes fármacos encontram-se identificados com um pictograma.

Enquanto estagiária dos Serviços Farmacêuticos tive oportunidade de assistir a diversas validações de prescrições médicas, debater com os farmacêuticos a adequabilidade dos fármacos às características do doente e respetivas patologias, calcular o número de doses e ainda, no caso de fármacos destinados a perfusão contínua, fazer o cálculo do número de ampolas a dispensar, no caso específico de noradrenalina e dobutamina. Aquando da validação foi-me explicado que existem medicamentos que não precisam de ser enviados pela Distribuição Individual Diária em Dose Unitária pois os serviços possuem stocks de medicamentos para serem administrados em SOS, sendo estes enviados pela distribuição

tradicional (cloreto de sódio 0,9%, paracetamol, etc.). Alguns fármacos como, quinolonas, carbapenemos, aminoglicosídeos (amicacina), antibióticos, antivíricos (ritonavir), antifúngicos e a colistina, requerem justificação obrigatória que deve ser preenchida pelo médico prescriptor. No caso dos carbapenemos, sempre que se verificar uma prescrição dos mesmos, deve ser efetuada uma comunicação ao PPCIRA para que esta proceda à validação.

Assisti ainda à preparação de medicação por parte dos TSDT, tendo assim a possibilidade de perceber como funcionava o Kardex® e o FDS®. O Kardex® aplica-se a comprimidos, cápsulas e ampolas de pequeno volume que não requerem condições especiais de armazenamento, como o frio – armazenamento em frigorífico - em que as temperaturas devem oscilar entre os 2°C e os 8°C. Estes medicamentos mencionados por último, devem estar identificados com os dados do doente e ainda um autocolante que indique que devem ser guardados no frio. Produtos que não possam ser dispensados pelo sistema semiautomatizado devem ser enviados à parte, numa caixa, devidamente identificados, como é o caso de alguns produtos de saúde específicos para nutrição.

Antes de iniciar a preparação da medicação, é primordial conferir se os doentes que constam na listagem de cada serviço clínico estão devidamente identificados nas gavetas. Seguidamente, recorreremos então ao Kardex® que irá fornecer o que precisamos por medicamento, indicando o nome do doente e as horas que este irá realizar a administração, dado que as gavetas possuem uma disposição pré-definida.

Caso haja algum medicamento que não tenha sido administrado, deverá ser devolvido ao SF na gaveta correspondente ao doente. O TSDT é responsável por contar as unidades devolvidas e reverter eletronicamente a movimentação dos medicamentos dentro do perfil do doente. O registo de devolução é feito ao serviço que o devolveu, caso algum medicamento seja devolvido sem a identificação clara do doente.

4.3.1. Reconciliação terapêutica

Aquando da admissão de doentes no serviço de internamento, no CHUCB, é fundamental perceber se a terapêutica instituída ao doente é indicada para a sua condição patológica bem como as suas condições fisiológicas, essencialmente função hepática e renal. Deste forma é avaliada a sua história clínica, causa do internamento, medicação habitual que fazia no domicílio e medicação adicionada após ter dado entrada no serviço clínico.

A reconciliação terapêutica é um processo de análise de medicação do doente, com o objetivo de evitar discrepâncias não intencionais entre a medicação prescrita na transição de cuidados, neste caso na admissão hospitalar e a medicação que o doente faz no domicílio. O objetivo principal da reconciliação terapêutica é minimizar os problemas

relacionados com a medicação (PRM), resultante de interações medicamentosas, efeitos adversos, inadequabilidade dos medicamentos quer às patologias quer às condições fisiológicas devido a erros nas doses ou outro tipo de situações.

Durante o meu estágio realizei diversas reconciliações terapêuticas que, posteriormente eram avaliadas por um farmacêutico e colocadas numa tabela partilhada por todos os farmacêuticos dos SF, com observações caso necessário. Um dos casos clínicos que pude verificar numa reconciliação realizada foi a retirada de um antidepressivo, venlafaxina, e um antipsicótico, olanzapina, numa doente com síndrome depressiva diagnosticada, após internamento. Este episódio foi reportado ao farmacêutico supervisor que entrou em contacto com o médico prescriptor a fim de esclarecer a situação.

4.3.2. Medicamentos administrados por sonda nasogástrica

Diariamente são emitidas e impressas listagens de doentes internados nos diversos serviços clínicos que possuem observações na dieta. É importante identificar os doentes que são portadores de sonda nasogástrica (SNG) para que se possa adequar as formas farmacêuticas orais sólidas a esta via de administração. Com recurso a material bibliográfico, são colocadas observações sobre o modo de administração (ex.: dispersar num volume exato de água, administrar diretamente, não triturar, etc.), num espaço específico e indicado para cada medicamento da tabela terapêutica.

Medicamentos que não podem ser administrados pela SNG devem ser sinalizados ao médico prescriptor, deixando um aviso no sistema informático e, se possível, indicar alternativas terapêuticas.

4.4. Dispensa de medicamentos em regime de ambulatório

O setor de ambulatório, do CHUCB, dispensa medicação a doentes provenientes de consultas externas, hospital de dia, urgência, do internamento no momento da alta e a doentes externos que não possuem seguimento neste hospital (em doenças como: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase em placas, etc.) cujas prescrições sejam de médicos especialistas com a consulta certificada e, segundo a Portaria nº48/2016, de 22 de março [7]. A dispensa pode ser feita diretamente ao doente ou a um representante do doente, devendo o farmacêutico confirmar os dados identificativos do mesmo (nome completo, data de nascimento e morada, se necessário).

De acordo com a Circular Normativa n.º 01/CD/2012, de 30/11/2012, os elementos essenciais de uma prescrição médica eletrónica são: a identificação do médico prescriptor e

do utente; prescrição farmacológica, a qual deve estar associada ao Código Hospitalar Nacional do Medicamento (CHNM), DCI, dose e frequência, duração prevista da terapêutica. Adicionalmente, deve ser indicado se possível a data da próxima consulta [8]. Aquando da dispensa de medicamentos em farmácia hospitalar, o farmacêutico deve validar a prescrição e confirmar o nome do utente e respetiva data de nascimento. Na primeira dispensa é solicitada apresentação do cartão de cidadão e é impresso um termo de responsabilidade que deverá ser assinado. Para certas situações, é fornecido um documento informal com o custo da terapêutica, em valores superiores a 200 €, de modo a sensibilizar o utente para a adesão à terapêutica.

Na cedência dos medicamentos, é definida a quantidade a ceder de acordo com a data da próxima consulta e/ou para um prazo máximo de 3 meses. O número de lote é sempre registado, permitindo uma maior rastreabilidade. O farmacêutico deve questionar e monitorizar a compliance e possíveis interações e/ou reações alérgicas que possam surgir da toma dos fármacos.

No caso de medicamentos que necessitem de condições especiais de armazenamento, conservar no frigorífico entre 2-8 °C, estes são identificados com um autocolante “GUARDAR NO FRIGORÍFICO”, bem como a etiqueta identificativa do doente.

Em casos em que, o doente inicia um fármaco novo é fornecido um guia/folheto informativo onde constam informações sobre o armazenamento, cuidados gerais, advertências e precauções, modo de administração e efeitos secundários mais frequentes [1, 8].

4.4.1. Dispensa gratuita de medicamentos com suporte legal em ambulatório

Certas patologias encontram-se legisladas, o que permite a cedência de medicamentos de forma gratuita no ambulatório dos SF dos diversos hospitais. São elas: patologias do foro oncológico, foro psiquiátrico, insuficiência renal crónica, medicina de transplantação (renal e cardíaca), seropositivos (VIH/SIDA), esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, hepatite C, fibrose quística, síndrome Lennox-Gastaut, doença de Machado Joseph, acromegalia, hemofilia, paramiloidose, planeamento familiar, hormona do crescimento, tuberculose, artrite reumatoide [7], síndrome de Allagill e Fallot.

4.4.2. Dispensa gratuita de medicamentos sem suporte legal em ambulatório

Para além das patologias legisladas, utentes portadores de outras patologias podem adquirir os medicamentos em farmácia hospital, gratuitamente, sem que exista um suporte legal. No CHUCB, os Serviços Farmacêuticos dispensam medicação para doentes portadores de hipertensão pulmonar, hepatite B, osteoporose grave, transplantados hepáticos e de intestino, transplantação (novos imunossupressores e antivíricos), VIH/SIDA (outros anti-infecciosos), outros tipos de medicamentos, como manipulados de xarope, papéis farmacêuticos, colírios fortificados, medicamentos de AUE e medicamentos órfãos.

Situações clínicas específicas podem ser sinalizadas e documentadas pelo médico. Nestes casos é emitido um parecer, após reunião da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), e enviado ao Conselho de Administração do Hospital a fim de se obter uma deliberação final.

4.4.3. Dispensa gratuita de medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições

No CHUCB, os SF podem dispensar medicamentos biológicos a utentes que possuam acompanhamento em outras instituições. Isto porque, para algumas doenças, nem todos os hospitais têm a especialidade, ao abrigo do regime de entrega em proximidade.

Para minimizar custos e tempo a estes doentes, os medicamentos são enviados do centro de referência (hospital do SNS) para o hospital de residência e depois recolhidos pelo mesmo. É importante manter uma comunicação clara e rápida entre os hospitais, seja o centro de referência que é informado que a prescrição do paciente será dispensada em outro hospital, seja o hospital onde o paciente receberá o medicamento biológico, em caso de anormalidade. No momento da dispensa existe uma opção no sistema informático que permite ao farmacêutico identificar este tipo de dispensa especial.

4.4.4. Seguimento Farmacoterapêutico

Fármacos que apresentem um custo mais elevado, com uma janela terapêutica mais estreita requerem um seguimento por parte dos SF, de modo averiguar o cumprimento da terapêutica medicamentosa e minimizar os desperdícios bem como avaliar os efeitos adversos, permitindo uma farmacovigilância ativa. Para assegurar este serviço, existem documentos informatizados onde são registadas as datas das cedências dos medicamentos

e a duração da terapêutica de acordo com a quantidade cedida. O código de cores estabelecido por este setor, facilita o acompanhamento da compliance do doente.

Existem diversos documentos específicos para determinadas patologias como: esclerose múltipla, hepatite B, hepatite C, VIH, tuberculose e ainda um exclusivo para os antipsicóticos. Os restantes medicamentos encontram-se compilados num documento geral.

Diariamente, enquanto estagiária, realizava o seguimento farmacoterapêutico dos medicamentos cedidos no dia transato. Realizei ainda, uma revisão destes documentos a fim de averiguar possíveis incumprimentos e proceder a sinalizações, mudanças de esquema terapêutico, etc.

4.4.5. Folhetos Informativos

O farmacêutico enquanto profissional de saúde responsável pelo medicamento, deve transmitir toda a informação ao doente aquando da dispensa de um novo medicamento. Para além da informação verbal, os farmacêuticos do CHUCB, na primeira dispensa facultam aos doentes folhetos informativos com informações gerais (armazenamento, cuidados gerais, advertências e precauções, modo de administração e efeitos adversos) que auxiliam os doentes, no caso de surgir alguma dúvida. Neles encontra-se o número de telefone do hospital e, respetiva extensão dos SF, para qualquer esclarecimento por parte do farmacêutico. Estes folhetos informativos são elaborados tendo em conta o Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Folheto Informativo (FI). São revistos de acordo com uma periodicidade estipulada.

Enquanto estagiária tive a oportunidade de elaborar dois folhetos informativos; um sobre um novo fármaco introduzido no Guia Farmacoterapêutico (GFT) – Eftrenonacog alfa – destinado ao tratamento e profilaxia de hemorragia em doentes com hemofilia B (deficiência congénita do fator IX) e outro sobre o Olaparib – destinado ao tratamento do cancro da mama, dos ovários, da próstata e adenocarcinoma do pâncreas [9, 10].

4.4.6. Preparação de medicação para os hospitais de dia

No CHUCB existem dois hospitais de dia para os quais os SF preparam a medicação, de acordo com uma lista que, é emitida por cada serviço clínico. São eles, o Hospital de Dia de Psiquiatria e o Hospital de Dia I – destinado ao tratamento de patologias oncológicas e outras.

O farmacêutico deste setor acede à prescrição de cada doente, através do processo clínico, verifica a validade da mesma, DCI, dose, frequência de administração e procede à saída dos medicamentos registando o lote de cada um deles.

No caso de a validade ter expirado, sobretudo em prescrições provenientes da Psiquiatria, o farmacêutico reúne os números dos processos clínicos e, posteriormente comunica ao serviço, uma vez que são tratamentos de continuidade cuja descompensação dos doentes se pretende evitar.

A medicação é corretamente identificada com um autocolante com os dados do doente e guardada em embalagens pré destinadas para esse efeito. Posteriormente, é recolhida nos SF por um assistente operacional do serviço.

Enquanto estagiária procedi à preparação da medicação para ambos os hospitais de dia. A mesma era posteriormente validada por um farmacêutico. Geralmente, a preparação da medicação para os hospitais de dia é realizada com antecedência.

4.4.7. Preparação da medicação para a visita domiciliária

O serviço clínico de Psiquiatria para além do Hospital de Dia, possui ainda um outro serviço que está alocado às equipas de enfermagem, mas cuja preparação da terapêutica é feita a partir dos SF do CHUCB.

A visita domiciliária é realizada semanalmente a doentes com patologias do foro psiquiátrico que apresentem descompensação e que necessitam uma maior monitorização. A medicação, tal como sucede no Hospital de Dia, é preparada segundo uma listagem para um período de 1 mês ou para 2 semanas, no caso de doentes específicos ou que estejam a tomar Risperidona IM ou que necessitem de acompanhamento mais frequente.

Assim como no Hospital de Dia, durante o período de estágio neste setor, procedi à preparação da medicação para as visitas domiciliárias. O procedimento é idêntico.

4.4.8. Dispensa da Talidomida

A talidomida está indicada como tratamento de 1ª linha, em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, com mieloma múltiplo não tratado ou não elegível para o tratamento com quimioterapia, em combinação com melfalano e prednisolona [11].

Dado que se trata de um medicamento cuja prescrição encontra-se sujeita a uma regulamentação própria, o CHUCB possui uma pasta com diversos documentos a ter em conta quando existe alguma prescrição para este fármaco. Nesta pasta podemos encontrar livros informativos, quer para profissionais de saúde, quer para os grupos de doentes

(mulheres com potencial para engravidar, mulheres sem potencial para engravidar e doentes do sexo masculino), FIP, FAP, Formulário de Notificações de Efeitos Secundários e um Algoritmo de Avaliação.

Antes de um doente começar o tratamento deve ser informado sobre os possíveis efeitos teratogénicos, que este tipo de medicamento não se pode administrar a pessoas terceiras, que as cápsulas não utilizadas devem ser devolvidos aos SF e que, não pode doar sangue ou esperma enquanto realiza o tratamento ou até 1 semana após a interrupção do mesmo. O farmacêutico só poderá proceder à dispensa da talidomida se o doente apresentar uma prescrição médica e um FAP válidos e o Livro do Doente com o calendário de tratamento corretamente preenchido. A dispensa da talidomida deve ocorrer no prazo máximo de 7 dias após a prescrição, especialmente para mulheres com potencial para engravidar.

Além disto, o farmacêutico deverá certificar-se que dispensa blisters intactos, dado que as cápsulas de talidomida não podem ser retiradas dos blisters nem reembaladas.

Se existir alguma suspeita de gravidez ou de exposição fetal à talidomida deverá ser notificada ao INFARMED e aos respetivos laboratórios de Portugal.

Durante o meu período de estágio neste setor, não se encontrava ninguém a realizar tratamento com a talidomida. Posteriormente, iniciou terapêutica um utente de 79 anos do género masculino, por uma indicação offlabel: hemorragia digestiva grave, que obriga a transfusões sanguíneas recorrentes.

4.5. Circuitos especiais de distribuição

4.5.1. Circuito de medicamentos hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados podem ser dispensados em regime de ambulatório ou distribuídos para os diversos serviços clínicos. Aquando da receção de uma requisição de um medicamento hemoderivado, destinado à distribuição num SC, é facultado ao farmacêutico um impresso que possui duas vias: “Via Farmácia” e “Via Serviço”. Estes impressos são constituídos por vários quadros que devem chegar aos SF já preenchidos: quadro A (identificação do médico prescriptor e doente); quadro B (Requisição/Justificação Clínica). Seguidamente, o farmacêutico presente no Setor de Ambulatório, valida a prescrição e preenche o quadro C (Registo de distribuição aquando da dispensa).

No quadro C deve ser registado o(s) medicamento(s) - DCI, quantidade a dispensar, número de lote, laboratório e número de certificação do INFARMED (CAUL). O farmacêutico após preenchimento deste quadro deve assinar este impresso e, proceder à imputação através do sistema informático, registando na “Via Farmácia”, o código que lhe

é facultado. Esta via é arquivada num dossier e, a “Via Serviço” é enviada para o serviço clínico requisitante.

À “Via Serviço” acresce o quadro D, que deve ser preenchido pelo enfermeiro.

4.5.2. Circuito de estupefacientes e psicotrópicos

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), dadas as suas características, requerem um circuito especial. Estes devem ser armazenados em cofres de dupla fechadura. Nos SF do CHUCB, os MEP estão disponíveis num cofre localizado na sala alocada ao setor de aquisição e logística e são da responsabilidade do farmacêutico.

Os MEP podem ainda ser estar armazenados em gavetas das estações Pyxis™. Apesar de saírem no mapa de reposição só são repostos pelo farmacêutico responsável pelos estupefacientes, mediante listagem obtida a partir da consola central, devidamente homologada pelo INFARMED, em substituição do anexo X.

Aquando do meu estágio, pude acompanhar o farmacêutico na reposição dos mesmos nas estações Pyxis™ do Bloco Operatório, Urgência Geral e Urgência Pediátrica.

A dispensa de estupefacientes e psicotrópicos pode ser realizada com recurso ao anexo X. Neste impresso é registado o nome do fármaco, dose, lote, número de unidades dispensadas, nome do utente e respetivo serviço clínico. É rubricado pelo farmacêutico que procede à dispensa bem como pelo AO que realiza o levantamento nos SF. O original segue para o SC, enquanto o duplicado fica arquivado nos SF [1, 12, 13]. Seguidamente, de maneira semelhante ao circuito dos hemoderivados, procede-se à imputação dos lotes ao sistema informático. A imputação pode ser feita ao doente ou ao serviço.

O farmacêutico deve verificar se os dados inseridos estão concordantes (identificação do utente, SC, DCI, dosagem, quantidade de medicamento dispensado e lote) e se tudo está devidamente assinado. O anexo X é então separado em estupefacientes e benzodiazepinas e entregue ao diretor do SF para rubricar.

Semanalmente, à sexta-feira, o farmacêutico responsável pelos MEP e a assistente técnica dos SF procedem à contagem do stock, a fim de averiguar possíveis irregularidades.

5. Farmacotecnia

O setor de farmacotecnia do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira encontra-se alocado a 3 profissionais de saúde, 2 farmacêuticos e 1 técnico superior de diagnóstico e terapêutica. Tem como funções principais a preparação de estéreis, citotóxicos e nutrição parentérica, preparações não estéreis e reembalagem de medicamentos [5].

Fisicamente, este setor dispõe de 3 salas distintas de acordo com a sua função principal.

Uma sala é destinada à preparação de medicamentos estéreis, citotóxicos e anticorpos monoclonais, equipada com uma câmara de fluxo de ar laminar vertical de classe II tipo B, com dois filtros HEPA que filtram o ar: um que filtra o ar que entra na zona de trabalho, e outro que filtra o ar que é expelido para o exterior. No mesmo espaço, no lado oposto, encontra-se uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal com apenas um filtro HEPA, que filtra o ar que entra na zona de trabalho, destinada à preparação de medicamentos estéreis não citotóxicos e nutrição parentérica. O sistema modular é constituído por uma sala limpa, onde se encontram as câmaras, uma antecâmara e uma sala de preparação. As portas da sala de preparação e da antecâmara devem estar equipadas com um sistema de encravamento automático ou elétrico que impeça que as portas estejam abertas em simultâneo, de acordo com o Manual de Preparação de Citotóxicos. Cerca de 30 minutos antes do início das preparações, as câmaras devem ser ligadas [5, 12].

Diariamente, deve ser registado o valor de pressão e de temperatura da sala limpa. A temperatura nunca deve exceder os 25°C, em ambas as salas. Os valores de pressão variam. No caso da sala destinada à preparação dos citotóxicos, a pressão da antecâmara deve ser superior a 1mmH₂O e na sala de preparação inferior ou igual a 0 mmH₂O. A sala destinada à preparação de estéreis e nutrição parentérica deve ter uma pressão entre 1-2mmH₂O na antecâmara e, de 3-4mmH₂O na sala de preparação [12].

5.1. Preparação de medicamentos citotóxicos

Primeiramente, antes de se iniciar todo o processo de preparação de citotóxicos, é fundamental proceder à validação da prescrição. Na mesma, devem constar todos os dados que se mostrem pertinentes para o correto acerto de dose administrar: nome do utente, número do processo clínico, idade, peso, área de superfície corporal, valor de creatinina e respetivo valor de clearance, bem como o diagnóstico. Após esta validação, segue-se uma chamada telefónica efetuada pela equipa de enfermagem do Hospital de Dia com a confirmação. O farmacêutico procede à análise da terapêutica de acordo com o diagnóstico, se está indicada ou não, ao número e dia do ciclo da terapia e dose.

É emitida pelo sistema informático uma ficha de produção onde consta o serviço clínico, identificação e dados do utente, qual o protocolo a ser aplicado, periodicidade, descrição da medicação a preparar, via de administração, nome e volume do solvente a ser utilizado para a diluição do citotóxico, o tempo de administração e, nos casos em que temos mais que um fármaco, a ordem de administração. Conjuntamente, é impresso o rótulo identificativo de cada preparação. Nele deve estar indicado: o SC, a identificação do doente, nome do citotóxico, a sua dosagem e o volume, designação do solvente utilizado bem como o seu volume, volume total da preparação, via de administração, tempo de

administração, data e hora de preparação, estabilidade após preparação e condições de preparação. Por se tratar de um citotóxico, o rótulo deve estar sinalizado com um pictograma de fundo vermelho e rubricado por quem efetua a preparação. Porém, no setor de farmacotecnia do CHUCB, esta identificação faz-se com recurso a um marcador fluorescente [5, 12].

O farmacêutico que vai manipular deve estar devidamente equipado. Desta forma, na antecâmara, procede à colocação de todos os os EPIs necessários (touca, máscara, cobrepés, bata esterilizada, dois pares de luvas) e realiza a higienização das mãos. O outro farmacêutico deve reunir o material necessário para a preparação dos citotóxicos (frasco de cada fármaco, seringas, soluções de reconstituição e/ou diluição, etc.), devendo existir uma segunda verificação dos fármacos e das suas quantidades. O material necessário é colocado num tabuleiro metálico, posteriormente, pulverizado com álcool a 70% e colocado no *transfer*. Deve requer-se especial atenção para que as janelas não se encontrem abertas ao mesmo tempo.

Antes de iniciar a manipulação, o farmacêutico deve proceder à desinfeção da câmara com álcool isopropílico estéril a 70% [5]. Somente o material necessário à preparação deve estar no interior da câmara e a movimentação deve ser realizada num sentido único.

Devem ser adotadas medidas preventivas para evitar contaminações, tais como: não utilizar seringas, agulhas e *spikes* em diferentes citotóxicos, utilização de conexões *luer-lock* quando possível, o volume aspirado não ultrapassar $\frac{3}{4}$ da capacidade total da seringa.

No final, ou sempre que o operador considerar oportuno, deve-se proceder, à limpeza da câmara com álcool isopropílico estéril. No caso de o conteúdo dos frascos ou ampolas não ter sido utilizado na sua totalidade, o setor dispõe de um sistema que permite a conservação destes remanescentes de forma assegurar a sua estabilidade físico-química e microbiológica, para utilização em preparações futuras até sete dias. Os remanescentes podem ser armazenados dentro da câmara, ou em casos especiais, nas câmaras frigoríficas em local apropriado e destinado para esse fim. É importante registar no documento informático algumas informações sobre os mesmos, como o lote, data de abertura e data em que expira.

Nas duas semanas de estágio realizadas neste setor tive a oportunidade de participar na preparação dos tabuleiros metálicos, reunião do material necessário à realização dos diversos protocolos (frascos de fármacos, solventes, bombas elastoméricas, etc.). No final, de acordo com a sinalética estipulada pelos Serviços Farmacêuticos (Figura 16), procedia à seleção do pictograma correspondente a cada preparação. Deste modo, todos os profissionais envolvidos no processo tinham conhecimento das medidas de segurança adotar no manuseamento e extravasão destes fármacos.



Figura 16. Sinalética adotada pelo setor de Farmacotecnia dos SF do CHUCB para as preparações citotóxicas. A- Citotóxico vesicante; B - Citotóxico Irritante; C - Citotóxico Neutro/Não Agressivo

5.1.1. Controlo de Qualidade

Dado que se trata de preparações estéreis, é primordial garantir a esterilidade das mesmas ao longo de todo o processo de manipulação, bem como do ambiente circundante, condições do espaço [5, 12]. Deste modo, em articulação com o Serviço de Patologia Clínica do CHUCB, o controlo microbiológico é assegurado. São recolhidas as seguintes amostras:

- Controlo do produto, onde se simula a preparação de seringas isentas de citotóxicos. Esta amostra pretende perceber se a técnica do manipulador é adequada;
- Zaragatoas com amostras da superfície da câmara;
- Zaragatoa com amostras da sala limpa (ex.: paredes, *transfer*, puxadores da porta, etc.);
- Dedadas da luva;
- Amostras de ar passivo, quer da câmara quer da sala limpa.

No que diz respeito ao controlo de qualidade dos citotóxicos preparados, o farmacêutico deve garantir que os medicamentos preparados são consistentes com os medicamentos prescritos e rotulados. Deve verificar a embalagem quanto a danos, prazo de validade, partículas em suspensão, precipitação ou separação de fases. Após todas essas verificações, delibera se o pedido está conforme ou não conforme.

5.1.2. Tempo de preparação como objetivo de qualidade

O tempo decorrido desde que é recebida a chamada telefónica da equipa de enfermagem do Hospital de Dia com a confirmação de um dado utente até à entrega dos citotóxicos é um fator que permite avaliar a qualidade.

Toda esta informação encontra-se registada num impresso destinado a esse fim, que deve ser assinado quer pelo enfermeiro que recebe os citotóxicos quer pelo AO que está encarregue da distribuição. No final, deve ser calculado em minutos o tempo de

preparação. É importante ter em consideração o número total de preparações, para se conseguir chegar ao um tempo médio.

O tempo de preparação, idealmente, não deve exceder os 120 minutos. No impresso deve ser registado o número de preparações que excedem esse tempo.

5.1.3. Verificação dos cálculos efetuados pelo programa informático

Através do *software* informático em uso nos SF do CHUCB, é possível determinar a dose de fármaco citotóxico administrar num doente. Contudo, semanalmente, estes cálculos são revistos de forma a verificar a veracidade.

É selecionado um doente que esteja a iniciar um ciclo de quimioterapia e, de acordo com os dados do mesmo, peso, área de superfície corporal, valores de creatinina, recorrendo a programas informáticos/calculadoras disponíveis na *internet*, calcula-se e compara-se posteriormente o valor de dose que é indicado inicialmente pelo software dos SF. Enquanto estagiária tive a oportunidade de assistir a esta verificação utilizando como fármacos citotóxicos, a carboplatina e o etopósido.

5.1.4. Derrame de citotóxicos

O processo de preparação de citotóxicos é um processo que requer bastante cuidado e atenção quer seu manuseamento quer na extravasão. Deste modo, para reduzir/minimizar as contaminações decorrente de um possível acidente, é fulcral existir um kit de derrame nos diversos locais onde os citotóxicos estão presentes (sala limpa, sala de farmacotecnia, hospital de dia). Este kit é constituído por variados componentes, tais como: vestuário descartável e apropriado para o manuseamento dos citotóxicos, máscara P2, luvas, óculos de segurança, bata, touca, tapa sapatos; utensílios que auxiliem na recolha do material e que sejam descartáveis, contentor para objetos cortantes, compressas e resguardos absorventes, fita para marcar a área afetada, pinças, soluções de cloreto de sódio, detergente alcalino e um saco vermelho. Deve ser acompanhado de um fluxograma com contenha as indicações a seguir e de um formulário da ocorrência, que deverá ser corretamente preenchido.

Sempre que se verifique um incidente e seja necessário recorrer a este kit de derrames, posteriormente, todos os materiais utilizados devem ser repostos para intervenções futuras [12].

5.2. Preparação de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica

A validação da prescrição é um passo essencial antes do início de qualquer preparação, a fim de averiguar se as doses se encontram adequadas, se há incompatibilidades e/ou interferências entre os princípios ativos [5].

Existem dois tipos de preparações: soluções estéreis e bolsas de nutrição parentérica, que por sua vez se dividem em bolsas de nutrição centrais e bolsas de nutrição periféricas.

Aquando da preparação de soluções estéreis, estas são acompanhadas de uma ficha de produção que indica as matérias-primas, respetivas quantidades, técnica de manipulação, que auxiliam o operador.

As bolsas de nutrição parentérica são constituídas por compartimentos de macronutrientes, como glucose, lípidos e aminoácidos, e eletrólitos. A técnica de manipulação segue as normas do fornecedor. Estas podem ser aditivadas, sempre inserindo a seringa horizontalmente, com micronutrientes. O farmacêutico deve assegurar que os aditivos (vitaminas, eletrólitos, oligoelementos) são compatíveis com a composição da bolsa. As mesmas são preparadas de segunda a sexta-feira, sendo que no final da semana é feito um reforço do número de bolsas de nutrição para o fim de semana, dado que no decorrer deste não ocorre a aditivação.

A reconstituição destas é feita da seguinte forma: primeiramente, ocorre a reconstituição da glucose com a solução de aminoácidos, seguida de uma ligeira agitação de modo a promover a homogeneização; adição dos oligoelementos com o auxílio de uma seringa; mistura da emulsão lipídica e repete-se o passo de homogeneização. No caso das vitaminas, com recurso a uma seringa, procede-se à reconstituição utilizando água p.p.i e insere-se na bolsa. Pode ainda ser adicionado alanina-glutamina, como último passo do processo. A técnica de manipulação em condições de assepsia deve ser conservada e à semelhança do que se sucede na preparação de citotóxicos, o operador deve promover a minimização de contaminações.

O rótulo deve conter informações como identificação do utente, SC, médico prescritor, designação da preparação, posologia, dosagem, via de administração, data de preparação, lote e prazo de utilização com as condições de conservação.

Nas soluções estéreis, deve requer-se especial precaução para que este não seja colocado de modo inviabilizar a visualização da escala de volume e, nas bolsas de nutrição parentérica, estas são armazenadas num saco de alumínio foto protetor, onde o rótulo deverá ser colocado.

Enquanto estagiária deste setor, observei de perto a preparação de bolsas de nutrição parentérica tendo posteriormente tido oportunidade de as preparar e aditar, com

supervisão. Também foi possível acompanhar a diluição de um colírio de atropina 0.01% preparado para a pediatria e preparação de cefuroxima para uso oftálmico, destinada à profilaxia de intervenções cirúrgicas às cataratas.

5.2.1. Controlo de Qualidade

Tal como sucede com a preparação de citotóxicos, o controlo de qualidade de preparação de formulações estéreis e nutrição parentérica é similar. São verificadas as condições de integridade das embalagens, qualidade das preparações, prazos de validade e controlo microbiológico [1]. O controlo microbiológico das bolsas de nutrição parentérica é feito através da retirada de alíquotas de 5 mL, que são posteriormente enviadas para o laboratório do CHUCB, de uma bolsa destinada a um doente. Esta deve permanecer em quarentena até que os resultados do controlo sejam conhecidos.

5.3. Preparação de fórmulas farmacêuticas não estéreis

As fórmulas farmacêuticas não estéreis estão alocadas a outra sala da farmacotecnia. Apesar de não requerer as mesmas condições de esterilidade da sala onde decorrem as preparações estéreis, esta deve manter-se o mais limpa e organizada. Deste modo, a sala dispõe de dois armários: um destinado a material utilizado em formulações de uso externo e outro destinado a material requisitado em formulações de uso interno. A utilização de um código de cores e tabelas facilita a correta e rápida identificação, bem como minimização de contaminações que possam desencadear reações aquando da administração. Para além destes armários, as matérias-primas encontram-se armazenadas em locais apropriados segundo as incompatibilidades entre si, devidamente sinalizadas.

As fórmulas farmacêuticas não estéreis também denominadas manipulados, podem ser solicitadas por duas vias, quer pelo Serviço Clínico quer por prescrição médica. Os manipulados solicitados por prescrição médica podem ser calendarizáveis, com origem no setor de ambulatório ou no setor de dose unitária, ou podem ser pedidos urgentes. Quando os pedidos são efetuados pelo SC, estes devem ser requeridos até às 14 horas para que a entrega seja feita no mesmo dia.

O farmacêutico deve iniciar pela validação da prescrição. A preparação dos manipulados fica a cargo do técnico superior de diagnóstico e terapêutica. Este deve garantir as condições de limpeza do local de trabalho, reunir o material necessário e verificar se está operacional e agrupar as matérias-primas. Deve fazer-se acompanhar da ficha de preparação, onde deve constar a data de preparação, a designação dada à preparação a realizar e correspondente concentração, a identificação do lote, a quantidade a preparar, a

fórmula, com o nome das matérias-primas a utilizar e as suas quantidades, material e equipamento, técnica de preparação, ensaios de verificação, material de embalagem, duplicado do rótulo, prazo de utilização, condições de conservação e bibliografia [5].

Os ensaios de verificação: características organolépticas, valor de pH, são realizados no final da preparação.

O acondicionamento deve reger-se pela ficha de preparação e, no caso dos frascos de vidro âmbar, previamente esterilizados, deve recolher-se a data da esterilização e a respetiva referência.

Relativamente ao rótulo, este segue as mesmas diretrizes mencionadas anteriormente, em outras preparações. O uso de etiquetas pode ser necessário, como por exemplo, “USO EXTERNO” ou “GUARDAR NO FRIGORÍFICO”.

O farmacêutico deve proceder à validação da formulação, no que diz respeito a identificação de matérias-primas, lotes, prazos de validade, cálculos efetuados, esterilização dos recipientes, condições de conservação, ensaios de verificação, etc.

No decorrer do meu estágio neste setor, presenciei e participei na preparação de inúmeros manipulados, como por exemplo: solução oral de ácido tricloroacético 40%; xarope de hidrato de cloral 10%; solução oral de sacarose 24%; suspensão de nistatina; pomada de ácido fusídico 2% + betametasona 0,1%; cápsulas para prova de provocação oral com celecoxib; etc. Particularmente, observei a preparação do xarope de hidroxycarbamida. Esta preparação tem a particularidade de se tratar de uma preparação citotóxica, pelo que, excepcionalmente, deve ser manipulada na câmara de fluxo de ar laminar vertical tipo II, classe B.

5.3.1. Controlo de Qualidade

Mensalmente, devem ser enviadas três amostras de manipulados preparados, que sejam distintas das enviadas para análise do mês anterior. Esta análise encontra-se a cargo de uma empresa externa ao CHUCB, neste caso, a Labfit. A pomada de ácido fusídico 2% + betametasona 0,1% realizada no decorrer no meu estágio, foi exemplo de uma amostra enviada para controlo.

5.4. Reembalagem de medicamentos sólidos orais

A reembalagem de formas farmacêuticas sólidas orais é outra das atividades providenciadas pelo setor de farmacotecnia. Esta tarefa encontra-se alocada a uma sala própria destinada à reembalagem de medicamentos sólidos orais, inteiros ou fracionados, a serem utilizados pela dose unitária ou em regime de ambulatório. Essencialmente, é

requerida quando não existe a dosagem prescrita ou quando são facultadas embalagens múltiplas.

A sala de reembalagem está dividida em várias áreas: a área de desblisteramento e fracionamento, área de reembalados não conferidos e área de reembalados conferidos. Para ajudar nesta tarefa, estão ao dispor do TSDT duas máquinas que auxiliam no processo, máquina automática de reembalagem (FDS®) e a máquina semiautomática de reembalagem (MSAR). A FDS® destina-se a formas farmacêuticas sólidas orais como comprimidos e cápsulas, inteiros ou fracionados, que não sejam citotóxicos. Enquanto a MSAR, é utilizada formas farmacêuticas sólidas orais fotossensíveis, inteiros ou fracionados, comprimidos e cápsulas citotóxicos. Nenhum dos equipamentos se destina à utilização em medicamentos termolábeis.

Após finalizar o processo de reembalagem, o TSDT deve colocar a manga bem como a respetiva cartonagem do medicamento a reembalar, na área dos reembalados não conferidos. Posteriormente, o farmacêutico valida de acordo com a integridade da manga e rótulo. Na ficha de verificação deve ser conferido o número de unidades reembaladas, substância ativa, dose, lote, laboratório, prazo de validade do medicamento e prazo de validade do medicamento reembalado, que não deve exceder os 6 meses salvo exceções [1]. Juntamente a esta ficha, deve ser anexada uma embalagem do acondicionamento e as cartonagens com os dados então conferidos. No caso de medicamentos que estejam fracionados, em cada embalagem, deve ser colocado um autocolante a indicar o modo de fracionamento ($1/2$, $1/3$ ou $1/4$). Terminada a validação pelo farmacêutico, a manga transita para a área de reembalados conferidos.

Enquanto estagiária, realizei o desblisteramento de diversos medicamentos, após verificar e garantir as condições de higiene, e o fracionamento dos mesmos com recurso a um bisturi. Procedi também à validação das inúmeras mangas e respetivas fichas.

6. Registo de Intervenções

O Registo de Intervenções é uma plataforma informática que permite a todos os farmacêuticos registar as intervenções por eles realizadas. Estas podem ser de carácter diverso, tais como intervenções relacionadas com medicação em doentes portadores de SNG.

Este registo permite aos SF terem uma base de dados onde podem mostrar o que fazem no dia a dia e demonstrar como foram executadas determinadas tarefas, o que pode ser útil em futuras auditorias. A resolução de questões torna-se mais fácil e rápida, sobretudo se

forem questões anteriormente colocadas e respondidas que se encontrem documentadas na plataforma, Registo de Informação.

7. Farmácia Clínica

A Farmácia Clínica permite uma intervenção farmacêutica com maior enfoque no doente e nas intervenções farmacêuticas que conduzam ao menor risco possível [1, 5]. No CHUCB, as atividades levadas a cabo no âmbito da farmácia clínica são as seguintes:

- Incentivar o uso do GFT do CHUCB;
- Supervisionar a utilização de medicamentos (ex.: biotecnologia, antirretrovirais);
- Controlar o uso e duração de utilização de antibióticos;
- Participar em visitas e reuniões clínicas;
- Acompanhar a nutrição artificial;
- Efetuar numa farmacovigilância ativa;
- Monitorizar níveis séricos de fármacos;
- Participar na elaboração de *guidelines* e protocolos;
- Promover informações relativamente aos medicamentos a outros profissionais de saúde;
- Redigir a *Newsletter* dos SF.

7.1. Visitas clínicas

Uma das atividades realizadas pelos SF são as visitas clínicas aos serviços clínicos, semanais, em conjunto com outros profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, farmacêuticos, fisioterapeutas, nutricionistas, assistentes sociais, etc.), contribuindo para a multidisciplinariedade. O objetivo dessas visitas é discutir o progresso do doente e o que pode ser feito para promover melhorias.

Durante as duas semanas em que realizei estágio no setor de dose unitária tive oportunidade de realizar duas visitas ao serviço de Gastroenterologia e uma visita/reunião multidisciplinar à Unidade de AVC. Enquanto estagiária, previamente, analisava a história clínica dos doentes, os dados laboratoriais facultados pelo Laboratório de Patologia Clínica e a medicação a ser administrada no momento. Deste modo, conhecida a causa do internamento e a evolução do doente, o objetivo primordial era otimizar a terapêutica.

A função renal era uma das principais preocupações a ter tida em conta, sobretudo na farmacocinética de antibióticos.

7.2. Farmacovigilância

A farmacovigilância ativa, no CHUCB, tem início na prevenção do aparecimento de efeitos adversos resultantes da utilização do medicamento sendo uma das principais preocupações do farmacêutico. Este deve procurar detetar possíveis interações medicamentosas, alergias, erros na dose e na administração, etc. É importante que o farmacêutico possua uma intervenção proativa e próxima do doente, conseguindo identificar e notificar reações adversas medicamentosas, RAMs [1, 5, 14]. A farmacovigilância deve ser realizada continuamente. Contudo, existem fármacos que carecem de uma maior atenção, seja porque ainda não existem dados de segurança robustos (ex.: fármacos identificados pelo triângulo preto invertido) ou fármacos que foram introduzidos recentemente no GFT.

Perante uma RAM grave ou inesperada a um medicamento é fundamental comunicar o acontecimento ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, através do Portal RAM.

Durante o meu estágio pode participar na notificação de uma RAM, aquando da minha passagem no setor de ambulatório. Tratava-se de um doente com esclerose múltipla que realizava, por via subcutânea, uma administração mensal de Ofatumab 20 mg. O doente relatou urticária bilateral dos joelhos para baixo, pontualmente. A situação era revertida cerca de 5 dias depois com a toma de bilastina. Concomitantemente, realizava terapêutica com piridoxina e isoniazida. A RAM foi notificada diretamente ao laboratório.

7.3. Farmacocinética

O setor da Farmacocinética, no CHUCB, encontra-se alocado aos três farmacêuticos responsáveis pela distribuição de dose unitária. Em situações particulares, alguns medicamentos podem requerer uma maior monitorização ao nível da farmacocinética.

O objetivo da farmacocinética é estudar a evolução das concentrações de um fármaco, no organismo, ao longo do tempo, permitindo determinar a dose que é necessária para atingir níveis terapêuticos no local de ação [15]. Na prática, com a otimização e individualização da terapêutica farmacológica, pretende-se atingir uma dose terapêutica que resulte nos mínimos efeitos secundários possíveis e máxima eficácia.

O pedido de monitorização é feito aos SF e o doseamento sérico do fármaco ao Laboratório de Patologia Clínica. O farmacêutico reúne os dados do doente (peso, altura, clearance renal, data de nascimento, etc.) e analisa os resultados obtidos, história farmacoterapêutica, diagnóstico/indicação terapêutica, horário da colheita [5].

O CHUCB realiza a monitorização de três fármacos: amicacina, gentamicina e vancomicina. Adicionalmente, se solicitado, monitoriza farmacocineticamente a digoxina.

Para a monitorização é utilizado um software informático, o PKS, que auxilia neste processo de tomada de decisões por parte dos farmacêuticos. No PKS podemos registar o histórico clínico do doente, auxiliando em monitorizações futuras e no seguimento. Os valores da clearance devem ser inseridos juntamente com a data em que as análises foram realizadas. Quanto mais valores tivermos disponíveis, mais preciso será o cálculo. Após inserir esses dados, indicamos ao programa a dose que será administrada ao doente, a duração da perfusão (vancomicina – 1h; gentamicina – 30 min), o intervalo de tempo entre administrações de novas doses e o número de vezes que a mesma dose será administrada. Deste modo, o farmacêutico consegue determinar a dose de fármaco a administrar para que se atinja o *steady-state* e, em concentrações terapêuticas.

Na realização de uma monitorização devem ser anotados alguns parâmetros como, volume de distribuição (Vd), clearance do fármaco (Cl), clearance total (Cl_t), concentração máxima (pico), concentração mínima (vale), tempo de semivida ($t_{1/2}$) e, o intervalo de concentrações que o fármaco deve apresentar nos valores séricos do doente. No caso de o valor sérico do doente não coincidir com este intervalo, é importante perceber que situação é que levou a este resultado. Posteriormente a uma monitorização, no caso de haver alterações na dose e intervalo de administração, é comunicado ao médico a proposta terapêutica e, é preenchido um relatório sobre a mesma.

8. Informação dos medicamentos

Os farmacêuticos do CHUCB promovem diversas atividades a fim de contribuir para o uso racional do medicamento, fornecendo e clarificando informação sobre o medicamento e produtos de saúde. Neste âmbito, os SF realizam uma *Newsletter* na qual são abordados temas de interesse transversal a todos os profissionais de saúde ou temas que devido à sua novidade, a partilha torna-se fulcral (ex.: novos fármacos que foram inseridos no GFT, comunicados relevantes do INFARMED). A realização de panfletos sobre medicamentos que, são posteriormente disponibilizados na *Intranet* torna-se também um meio de informação. É fundamental que todos os documentos elaborados façam menção à bibliografia consultada, de modo a comprovar a sua credibilidade.

9. Ensaios Clínicos

O setor de ensaios clínicos possui uma sala individualizada, de acesso restrito, a que se encontram alocados 5 farmacêuticos, a tempo parcial, e a diretora técnica dos SF. O espaço dispõe de um sistema informático e de três armários (SEC1, SEC2 e SEC3), todos com uma fechadura. O SEC1 armazena a medicação dos ensaios clínicos que não requer

condições especiais de armazenamento, como refrigeração; o SEC2 corresponde a medicação que foi devolvida pelos participantes e que se encontra disponível para o promotor recolher e o SEC3 contém a documentação necessária aos ensaios clínicos que estão a decorrer. Existe ainda um quarto armário, o SEC4, que se encontra na sala da diretora dos SF, onde consta a documentação referente a ensaios clínicos concluídos. Esta documentação deverá ser arquivada durante, pelo menos, 15 anos.

Para se dar início a um ensaio clínico, deve decorrer uma reunião entre o promotor e os farmacêuticos alocados ao setor, onde se estabeleça os procedimentos internos de atuação e se tome conhecimentos dos trâmites e documentação necessária.

Este setor é responsável pelo armazenamento e distribuição de medicamentos experimentais, cujo CHUCB é o centro de ensaios. Os medicamentos experimentais seguem um circuito totalmente independente dos restantes medicamentos e produtos de saúde.

A receção de medicamentos experimentais é da exclusiva responsabilidade do farmacêutico alocado ao setor, sendo a dispensa desencadeada pela prescrição do medicamento, em impresso próprio e pode ter como destinatário o doente, o enfermeiro ou o investigador, consoante o desenho do ensaio. O farmacêutico deve garantir que transmite toda a informação necessária ao participante, reforçando a importância da devolução aos SF da medicação sobrança e embalagens vazias.

Durante todo o processo devem ser mantidos registos rigorosos da receção, dispensa e devolução dos medicamentos, bem como das condições de armazenamento em termos de temperatura, através do *datalogger*, e humidade.

10. Comissões Técnicas

As Comissões Técnicas são órgãos de apoio, de carácter consultivo, que apoiam o Conselho de Administração Hospitalar. Estas podem ser solicitadas ou formadas por iniciativa própria. Têm como função apoiar o Conselho de Administração em matérias da sua competência, permitindo assegurar qualidade nos serviços que são prestados aos doentes.

De carácter obrigatório, num hospital existem as seguintes comissões: Comissão de Ética para a Saúde, Comissão de Controlo de Infecção, Comissão de Farmácia e Terapêutica e Comissão de Qualidade e Segurança do Doente. A presença de farmacêutico hospitalar é exigida nas três primeiras comissões técnicas mencionadas.

11. Considerações Finais

A experiência profissionalizante na vertente de farmácia hospitalar foi bastante enriquecedora para o meu crescimento quer a nível profissional quer a nível pessoal.

Através das atividades desempenhadas pelos Serviços Farmacêuticos, mais concretamente na pessoa do farmacêutico hospitalar, nas quais tive oportunidade de participar e auxiliar, fiquei a conhecer o lado mais prático de uma das realidades que é a profissão farmacêutica, tantas vezes não reconhecida pela comunidade.

O contacto entre os vários profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, nutricionistas, TSDT, entre outros) que trabalham numa unidade hospitalar, a partilha de conhecimentos e esforços reflete o objetivo comum: a saúde e o bem-estar do doente.

Sem dúvida, os SF mostram-se cada vez mais essenciais para todo o funcionamento hospitalar e para uma melhor racionalização quanto ao uso do medicamento durante o seu circuito, garantindo qualidade nos serviços prestados e minimizando erros decorrentes de prescrições e do uso inadequado do medicamento, produtos de saúde ou dispositivos médicos.

12. Referências Bibliográficas

1. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar. Manual Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos. 1999;
2. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. 2006
3. INFARMED. Autorização de Utilização Excepcional (AUE) [Internet]. [cited 2024 March 11]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao-de-utilizacao-especial>
4. DGS. Norma 020/2014. 2015
5. Ministério da Saúde. Manual de Farmácia Hospitalar. 2005
6. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar - Capítulo D. 2021
7. Ministério da Saúde. Portaria n.º 48/2016 de 22 março. 2016
8. INFARMED. Circular Normativa 01/C/2012 de 31 de novembro – Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar
9. EMA. RCM - Eftrenonacog alfa
10. EMA. RCM - Olaparib
11. EMA. RCM – Talidomida
12. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Preparação de Citotóxicos. 2013
13. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. 1993
14. Joint Commission Resources. Medication Use: A Systems Approach to Reducing Errors. 2007.
15. Michael, Burton. Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. 2006

Capítulo 3 – Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária (FC) é, inevitavelmente, a área da profissão farmacêutica que maior proximidade apresenta dos utentes e comunidade em geral. É umas das principais instituições de saúde que estabelece, muitas vezes, o primeiro contacto e serve de ponto de referência para o esclarecimento de dúvidas relacionadas com o medicamento, produtos de saúde e dispositivos médicos e na promoção de literacia em saúde.

O presente relatório pretende relatar a minha experiência aquando da realização do estágio curricular em farmácia comunitária e as atividades desenvolvidas nesta vertente, com enfoque no papel do farmacêutico comunitário.

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu entre o dia 27 de novembro de 2023 e o dia 16 de fevereiro de 2024, na Farmácia Nova de Pinhel, sob orientação da diretora técnica, Dra. Elsa Rebelo.

2. Organização da Farmácia

A Farmácia Nova localiza-se na cidade de Pinhel, numa das principais avenidas. Devido à proximidade que apresenta da unidade de cuidados de saúde primários, lares de idosos, unidade de cuidados continuados e estabelecimentos escolares, apresenta uma elevada afluência de utentes diariamente.

Fundada em 2009, a Farmácia Nova é uma das farmácias que constituem a S.V. - Sociedade Farmacêutica que a detém. A Sociedade Farmacêutica é constituída por mais 2 farmácias: Farmácia Bordalo situada em Figueira de Castelo Rodrigo e Farmácia Vicente Rebelo localizada em Escalhão e 1 Posto de Farmácia na freguesia das Freixedas.

2.1. Horário de Funcionamento

A Farmácia Nova encontra-se aberta ao público de segunda a sábado das 09h às 20h, sem período de interrupção para almoço. Nos dias de serviço, de segunda a sexta-feira, o período de atendimento é alargado até às 22h.

De acordo com uma escala pré-definida pela ARSC, o serviço noturno é assegurado de modo rotativo entre as 3 farmácias do município durante a semana, domingos e feriados [1]. Tal como estipulado por lei, na entrada encontra-se visível o horário de funcionamento bem como o mapa de turnos das farmácias de serviço do município [2, 3].

2.2. Quadro de Pessoal da Farmácia

A equipa que integrava a farmácia, aquando do decorrer do meu estágio curricular, caracterizava-se por uma equipa dinâmica e qualificada, que permitia obter uma prestação de cuidados de saúde de excelência. Era constituída por duas farmacêuticas, a diretora técnica, Dra. Elsa Rebelo e a farmacêutica adjunta e três técnicos de farmácia.

Todos os membros da equipa estavam devidamente equipados com bata e identificados com um cartão que mencionava o nome e o título profissional.

É função primordial das farmacêuticas orientar a sua intervenção para a saúde e bem-estar do doente, e do cidadão em geral, assegurando o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança, que inclui o aconselhamento sobre o uso racional do medicamento e a monitorização de resultados [3]. Da responsabilidade da diretora técnica (DT) acrescem as seguintes funções: assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados; assegurar que todos os medicamentos e produtos são fornecidos em bom estado de conservação; que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) só são

dispensados aos utentes que não apresentem prescrição, em casos de força maior; garantir que o interior da farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança; zelar pelo respeito das regras deontológicas, e pelos princípios e deveres previstos nos documentos reguladores da atividade farmacêutica [2].

A farmacêutica adjunta deve auxiliar a DT nas funções anteriormente mencionadas e demais atos a praticar pela mesma, substituindo-a na sua ausência [2].

De modo a garantir a renovação de conhecimento e aperfeiçoamento na promoção de um serviço de qualidade, todos os membros, quer farmacêuticos quer técnicos de farmácias, frequentemente realizavam formações certificadas e assistiam a sessões internas providenciadas pelas marcas e/ou laboratórios. Enquanto estagiária da Farmácia Nova, fui-me providenciada a oportunidade de assistir a sessões internas na área da dermocosmética, a cargo da Bioderma® e Uriage®.

2.3. Instalações

2.3.1. Espaço Exterior

A Farmácia Nova de Pinhel encontra-se ao nível da rua, no rés do chão de um prédio. Apresenta uma fachada em branco, composta por diversas montras envidraçadas que permitem a visualização para o interior e onde estão expostos anúncios publicitários referente a produtos de venda livre comercializados, ou serviços prestados pela farmácia. Existem duas portas de acesso à farmácia, uma localizada na lateral destinada a colaboradores e a fornecedores e uma dupla porta de vidro na fachada principal, que permite a entrada e saída dos utentes.

A farmácia é facilmente identificada dada a sua localização, mas também devido ao letreiro com a inscrição “Farmácia Nova de Pinhel”, bem como a cruz verde luminosa, legalmente imposta [2, 3]. É ainda possível verificar que, junto da entrada principal, está presente uma placa que identifica a direção técnica.

2.3.2. Espaço Interior

Relativamente ao espaço interior, a farmácia dispõe unicamente de um piso, tratando-se, contudo, de um espaço bastante amplo e luminoso.

O *front-office* (Figura 17), área de atendimento ao público, é constituído por 3 balcões de atendimento munidos de computadores e demais equipamentos. Por detrás desta área estão expostos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), suplementos alimentares, produtos de higiene *oral*, que estão divididos em duas categorias: medicação familiar e higiene bucodentária e capilares. Ao longo da farmácia encontram-se os demais

expositores agrupados da seguinte forma: cuidado do pé, ortopedia e podologia; cuidados do corpo e dermocosmética; puericultura e acessórios de bebé.

Junto do último posto de atendimento, existe uma porta que dá acesso ao Gabinete do Utente (Figura 18). Nele são realizados diversos serviços farmacêuticos como: medição de parâmetros bioquímicos, administração de vacinas e injetáveis, consultas de nutrição e podologia e serve de apoio aquando de um aconselhamento farmacêutico que requiera maior privacidade.

O *back-office* encontra-se dotado de um computador que serve de apoio a diversas atividades ligadas à prática farmacêutica, um robot que armazena a maioria dos medicamentos e ainda armários deslizantes onde se podem encontrar produtos veterinários, material de penso, soros, desinfetantes e excedentes.

A Farmácia Nova dispõe ainda de um laboratório, equipado com diversos materiais (balança, copos, almofarizes, pedra de mármore, provetas, etc.). Contudo, como não são solicitados medicamentos manipulados com frequência, este não é habitualmente utilizado.

Para além destes espaços, a farmácia possui ainda uma zona de receção de encomendas, perto da porta lateral, o gabinete da diretora técnica destinado a funções mais administrativas e instalações sanitárias.



Figura 17. *Front-office*



Figura 18. Gabinete do Utente

2.4. Equipamentos e Sistema Informático

É essencial para um bom desempenho das atividades decorrentes da farmácia comunitária, que esta esteja munida de equipamentos em bom estado de conservação e funcionamento.

A Farmácia Nova de Pinhel possui então cinco computadores: três deles na zona de atendimento ao público, um no *back-office* e um no gabinete da diretora técnica.

Está implementado em todos os terminais um *software* informático, fabricado e comercializado pela *Glintt – Global Intelligence Technologies*, o *Sifarma 2000*. Este programa é bastante intuitivo e permite a realização de uma ampla variedade de atividades decorrentes da prática farmacêutica.

No *back-office*, está instalado o robot que permite armazenar os medicamentos e produtos de saúde por ordem alfabética e dispensá-los através das suas quatro saídas (duas no *front-office* e duas no *back-office*). Este está ligado a todos os terminais de computador.

Para a monitorização e controlo da temperatura e humidade, existem três termo-higrómetros, devidamente calibrados: um na área de atendimento ao público, um no interior do robot e outro no frigorífico. O frigorífico é um equipamento fundamental para o armazenamento de produtos termolábeis como insulinas e vacinas.

No Gabinete do Utente temos ao dispor um medidor de pressão arterial e um aparelho que permite medir os parâmetros bioquímicos (colesterol total, triglicéridos) para além do medidor de glicose e respetivas tiras de teste e lancetas.

Na entrada da farmácia, o utente pode usufruir da balança que dá informação acerca da altura e peso corporal.

2.5. Relação Inter-Farmácias

Sendo a S.V. – Sociedade Farmacêutica composta por duas farmácias principais, a Farmácia Nova de Pinhel e a Farmácia Bordalo, existe uma relação de cooperação entre as mesmas. Deste modo, existe uma troca de medicamentos e produtos de saúde que permitam colmatar falhas de stock e escoar produtos com menor consumo e/ou prazo de validade mais reduzido, minimizando os gastos e permitindo uma melhor gestão.

A Farmácia Nova de Pinhel serve também de apoio ao Posto de Farmácia das Freixedas, uma vez que este apenas possui MNSRM.

Uma vez que, a Farmácia Vicente Rebelo dispõe do equipamento para a realização da Preparação Individualizada da Medicação (PIM), esta auxilia as demais na prestação deste serviço.

3. Informação e Documentação Científica

De acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, artigo 37º, as farmácias portuguesas devem possuir a Farmacopeia Portuguesa, num dos formatos, obrigatoriamente e outros documentos que o INFARMED possa requisitar [2].

A Farmácia Nova tem disponível para consulta várias edições da Farmacopeia Portuguesa, o Prontuário Terapêutico, diversas edições do Formulário Galénico Português, o Simposium Terapêutico e o Manuel Merck de Veterinária.

Durante o meu estágio curricular, perante situações específicas, servi-me essencialmente do Prontuário Terapêutico e recorri ao Resumo das Características do Medicamento (RCM), disponível no INFOMED, e às informações científicas facultadas pelo *software* informático.

4. Aprovisionamento e Armazenamento

Torna-se fulcral que as farmácias comunitárias saibam gerir de forma eficiente os seus recursos, de forma assegurar um stock que seja capaz de dar resposta às necessidades dos utentes, sem que haja um comprometimento da viabilidade económica. Toda a gestão e logística que envolvem a elaboração, receção, armazenamento e, por vezes, devoluções de encomendas é, sem dúvida, uma das atividades principais do dia a dia de uma farmácia comunitária.

4.1. Gestão de Encomendas

4.1.1. Critérios de Seleção de Fornecedores

A seleção de fornecedores é influenciada por vários fatores, desde logo, condições comerciais, proximidade entre o armazém e a farmácia, stock disponível e rapidez de entrega, modo de pagamento e qualidade do serviço.

Diariamente, a Farmácia Nova de Pinhel trabalha com dois fornecedores principais, a *OCP Portugal*[®] e a *Empifarma*[®]. Ocasionalmente, podem ser efetuadas encomendas através da *Alliance Healthcare*[®] e *Plural – Cooperativa Farmacêutica, Crl.*

No caso de algum medicamento não estar disponível em nenhum dos fornecedores, é solicitado diretamente ao laboratório. Encomendas que apresentem um maior volume de stock, geralmente encomendas mensais, são feitas diretamente aos laboratórios, como *Krka*[®], *Farmoz*[®], *Teva*[®], *Generis*[®] e entregues por um dos distribuidores habituais.

4.1.2. Realização de Encomendas

As encomendas podem ser de três tipos: encomendas diárias, encomendas instantâneas ou encomendas diretas. Tanto as encomendas diárias como as encomendas instantâneas podem ser feitas através do *Sifarma 2000* ou por via telefónica, de preferência, até às 12h30 para que a entrega se concretize no mesmo dia.

Encomendas diárias

De acordo com os níveis de consumo de cada produto, é estipulado um stock máximo e um stock mínimo. Assim, face a alterações no stock e através do *Best Order* ao qual a Farmácia Nova é aderente, disponível pela *OCP Portugal*[®], diariamente é feita uma proposta de encomenda, posteriormente aprovada e enviada ao fornecedor.

Geralmente, o *Best Order* tem em conta o histórico de consumo do dia anterior.

Encomendas instantâneas

Este tipo de encomendas surge no âmbito do atendimento do utente, aquando de uma falha no stock referente ao que é solicitado. Através do *software* informático disponível na farmácia, é possível verificar quais os fornecedores que possuem o produto, o seu custo e também a data de entrega. Assim e de acordo, com as necessidades do utente, o fornecedor é selecionado bem como o número de unidades a encomendar.

Via Verde

Esta forma de encomenda, permite às farmácias comunitárias realizarem a encomenda de medicamentos que se encontrem esgotados nos fornecedores, desde que o utente apresente uma prescrição médica válida e que o medicamento conste na circular do INFARMED. Trata-se de um mecanismo excecional, que não deve servir como forma dominante do abastecimento do mercado [4].

Durante o meu estágio, a situação mais frequente realizada por esta via, era a encomenda de insulinas, Trulicity 1,5 mg[®] e Ozempic[®].

4.1.3. Receção de Encomendas

Diariamente, a receção de encomendas é feita em dois momentos do dia: às 09h e por volta das 14h30. Os fornecedores enviam os medicamentos e produtos de saúde em banheiras de plástico que devem ser conferidas aquando da sua chegada. É fundamental verificar que os produtos farmacêuticos estão corretamente conservados e se fazem acompanhar da respetiva fatura. Produtos da cadeia do frio, devem ser retirados o mais rápido possível das banheiras que os transportam e armazenados no frigorífico, a fim de garantir a sua viabilidade.

A receção é realizada geralmente por um técnico de farmácia, na zona de receção de encomendas. Posteriormente, o processo inicia-se selecionando a(s) encomenda(s), podendo estas ser agrupadas, no módulo de “Receção de Encomendas”, do sistema informático. É introduzido o número da fatura, declarado o valor económico e, dado a

existência do robot na Farmácia Nova de Pinhel, os medicamentos com código QR em faces diferentes do código de barras, são introduzidos no mesmo.

A principal vantagem do robot é que este faz a leitura do código QR que, sincronamente, com o sistema informático, identifica o produto, quantidades e o prazo de validade. No caso dos produtos que não têm código QR ou possuem ambos os códigos na mesma face da embalagem, devem ser inseridos manualmente na encomenda.

No final, o técnico de farmácia procede à verificação da encomenda. Verifica se esta está em conformidade com a fatura, em termos de quantidade, preço de faturação, preço de venda ao público (PVP) e altera, se necessário. O PVP de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e produtos de saúde de venda livre é ajustado internamente, consoante as políticas da farmácia e margens estabelecidas. O prazo de validade assumido deverá ser sempre o mais curto.

Produtos expostos, geralmente, são sujeitos a marcação com código de barras.

As faturas devem ser guardadas e analisadas pela DT e/ou contabilista.

Durante a minha experiência profissionalizante na vertente de farmácia comunitária, tive oportunidade de realizar inúmeras vezes a receção e conferência de encomendas.

4.2. Armazenamento

À medida que os produtos vão sendo rececionados, o robot encarrega-se de os arrumar, de acordo com uma ordem pré-definida nas diferentes prateleiras que o constituem.

Produtos que não se encontram armazenados dentro do robot como, medicamentos de uso veterinário (MUV) e produtos de frio, são armazenados por ordem alfabética e seguindo a regra FEFO. Os restantes produtos seguem a seguinte disposição: MNSRM e produtos de saúde agrupados de acordo com a indicação terapêutica; cosméticos separados por marcas; leites e produtos de bebé em zona pré-definida, etc.

4.2.1. Controlo de prazos de validade e stocks

Através do sistema informático, *Sifarma 2000*, são emitidas listagens de produtos cujo a validade expira dentro de quatro meses. Desta forma, de 3 em 3 meses, um técnico de farmácia confere o prazo de validade, bem como o stock dos produtos que figuram a listagem e anota as discrepâncias que posteriormente devem ser regularizadas no sistema. Sempre que possível, deve tentar-se escoar os produtos atempadamente. Outra solução que se verifica na Farmácia Nova é a comunicação com a Farmácia Bordalo, a fim de perceber o histórico de vendas do(s) mesmo(s) e proceder-se à transferência.

No caso de não ser possível realizar nenhuma das situações anteriormente descritas, os produtos são segregados dos restantes e devolvidos aos fornecedores.

Relativamente ao controlo de stocks, idealmente, o que figura no sistema informático deve ser concordante com o que encontra fisicamente na farmácia. Geralmente, assume-se o stock que é fornecido pelo robot. Nos demais produtos, procede-se ao acerto do stock, anualmente, através de um inventário.

4.3. Devoluções

As devoluções aos fornecedores podem ser motivadas por diversas razões, entre elas: fim do prazo de validade; produto alterado; embalagens incompletas ou danificadas; erros no pedido; não conformidade do produto recebido face ao encomendado; etc.

Perante alguma destas situações, com recurso ao *software* informático, no módulo “Gestão de Encomendas”, procede-se à criação de uma nota de devolução com a devida comunicação à Autoridade Tributária. O documento é gerado em triplicado e, deve ser carimbado e rubricado por quem efetua a nota de devolução. Assim, os documentos originais e duplicados acompanham o(s) produto(s) devolvido(s) e o triplicado é arquivado na farmácia.

Cabe ao fornecedor deliberar sobre a aceitação de devolução ou não. Em caso afirmativo, urgem duas situações possíveis: é emitida uma nota de crédito ou enviado um produto de substituição. Caso contrário, o produto retorna à farmácia.

5. Interação Farmacêutico-Utente

A principal interação entre o farmacêutico comunitário e o utente estabelece-se, essencialmente em dois momentos: aquando de um primeiro contacto relacionado com questões de saúde ou um contacto anterior ao início da terapêutica. É fundamental, deste modo que, o farmacêutico seja dotado de um conjunto de ferramentas que lhe permita prestar um serviço de qualidade.

De acordo com o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, Capítulo II, artigo 4.º, que define os princípios gerais pelos quais a prática da atividade farmacêutica se deve reger, o farmacêutico deve ser dotado de uma autonomia técnico-científica e deontológica, deve ser honesto com o utente, o que permitirá criar uma certa confiança. Não deve, por isso, fazer qualquer tipo de discriminação no acesso à terapêutica, devendo ser justo e solidário. O objetivo principal da atividade farmacêutica deve ser a proteção da dignidade, direitos fundamentais e bem-estar da pessoa [5].

O farmacêutico, quando o utente entra na farmácia deve estabelecer contacto visual com o mesmo, a fim de gerar empatia e desenvolver estratégias de comunicação. Durante o atendimento é primordial adequar a linguagem à literacia do utente, devendo adotar um discurso simples e conciso, mas que simultaneamente, transmita confiança e competência.

Sempre que necessário, pode reforçar a informação verbal através de informação escrita e demonstrar-se disponível para o esclarecimento de qualquer dúvida, potenciando a adesão à terapêutica.

5.1. Farmacovigilância

A farmacovigilância pode ser definida, segundo a OMS, como “a ciência e as atividades que se relacionam com a deteção, a avaliação, a compreensão e a prevenção das reações adversas ou de qualquer problema que se relacione com os fármacos” [6].

Sendo a farmácia comunitária uma ponte de contacto com os utentes, esta deve desempenhar um papel ativo no que respeita à prática de uma farmacovigilância ativa.

O farmacêutico no exercício da sua profissão, durante o atendimento, deve questionar o utente sobre possíveis efeitos adversos que surjam decorrente da administração de um determinado medicamento. Estes efeitos adversos mencionados são também conhecidos como reação adversa medicamentosa (RAM).

Perante uma RAM ou suspeita, estas devem ser notificadas. A notificação pode ser feita por qualquer profissional de saúde ou pelo utente, através do Portal RAM, remetendo diretamente toda a informação para o Sistema Nacional de Farmacovigilância. A informação necessária é a seguinte: medicamento suspeito, indicação terapêutica, lote, via de administração, data da suspensão do medicamento, sinais e sintomas, duração dos mesmos, gravidade e evolução e medicação concomitante.

6. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos é o “ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos” [3]. De acordo com os medicamentos, a dispensa pode classificar-se em dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), que por sua vez se divide em renovável, especial ou restrita; ou dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).

6.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM)

Para que se efetive a dispensa desta classe de medicamentos é necessário a apresentação de uma receita médica válida.

As receitas médicas podem ser classificadas em três tipos: receita eletrónica desmaterializada (via SMS, e-mail, App do SNS), receita eletrónica materializada e, salvo exceções, receitas manuais. É imperativo que nelas estejam presentes os seguintes dados: DCI da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, quantidade prescrita e posologia. Ocasionalmente, pode estar identificado o titular de AIM e/ou laboratório.

Dentro desta classificação temos ainda, as receitas médicas renováveis destinadas a terapêuticas de longa duração; receitas médicas especiais, que se destinam a substâncias capazes de criar abuso e/ou toxicodependência, como estupefacientes e psicotrópicos, ou substâncias que necessitem de maior monitorização na sua utilização; receitas médicas restritas para medicamentos de uso exclusivo hospitalar, por exemplo, ou que medicamentos prescritos para uma determinada patologia diagnosticada por um médico especialista [7].

Apesar de todos os medicamentos constituírem, em grau relativo, risco para o doente, estes medicamentos, sujeitos a receitas médica, englobam todos aqueles que são de carácter injetável, com efeitos secundários pouco conhecidos, que possam pôr em risco o doente devido a frequência de administração e quantidades inadequadas, etc.

Diariamente, vários utentes dirigiam-se à Farmácia Nova para proceder ao levantamento de medicação crónica. Perante estas situações, o farmacêutico, conhecendo o historial do utente/cliente, procedia à dispensa dos medicamentos de acordo com o laboratório habitualmente adquirido. No caso de haver falha no stock, realizava-se uma encomenda instantânea e, de acordo com a disponibilidade do medicamento nos fornecedores e em conversa com o utente, tentava-se chegar a um consenso, manter aquele laboratório ou proceder a uma alteração. É importante o farmacêutico salvaguardar sempre que a substância ativa se mantém.

Durante o meu estágio, presenciei e procedi a diversos atendimentos procedentes da situação anteriormente descrita.

Contudo, devido à nova regra de dispensa imposta a 16 de novembro de 2023, que apenas permite dispensar medicamentos para o prazo de 2 meses, tivemos alguns constrangimentos.

6.1.1. Vendas suspensas

Salvaguardando a continuidade da terapêutica instituído ao utente, é possível em certas situações proceder-se à venda suspensa de MSRM, embora geralmente não seja permitido fazê-lo sem uma prescrição médica. Medicamentos como antibióticos, benzodiazepinas e antipsicóticos não devem figurar as vendas suspensas, dado o seu carácter especial.

A venda suspensa tem como objetivo priorizar a saúde e o bem-estar do utente, pelo que, apenas se aplica a utentes que sejam clientes da farmácia e haja um compromisso de, mais tarde, apresentarem receita médica para se proceder à comparticipação.

A Farmácia Nova de Pinhel tem a particularidade de facilitar esta situação aos seus clientes, uma vez que, frequentemente faz um levantamento das mesmas e solicita as receitas médicas junto do Centro de Saúde.

6.1.2. Receitas manuais

Perante exceções legais como, falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescriptor, prescrição ao domicílio (não aplicável nos lares de idosos), ou pelo facto de não atingir as 40 receitas por mês, as receitas manuais são consideradas válidas [8].

Para tal, as mesmas devem conter: o cabeçalho com o modelo que foi homologado aquando da comemoração dos 40 anos do SNS, o nome do utente, o número de utente (9 dígitos) ou outro que o substitua (ex.: número de Assistência na Doença aos Servidores Cívicos do Estado - ADSE (9 dígitos e 2 letras), a identificação da exceção que levou ao preenchimento da receita manual, a vinheta médica, deve estar datada e dentro da validade indicada, as quantidades das unidades do medicamento devem estar escritas numericamente e por extenso, no caso de rasura na data ou na dosagem, o prescriptor deve rubricar. Não devem estar rasuradas, apresentar diferentes caligrafias, ser preenchidas com canetas diferentes ou a lápis, com pena de não comparticipação das mesmas, se tal não for respeitado [9]. Este tipo de receitas têm a particularidade de serem de dispensa única e apenas podem ser prescritas 4 embalagens de medicamentos comparticipados. Possuem uma validade de 30 dias. Além da vinheta do médico prescriptor, podem estar presentes outras referentes, por exemplo, ao local de prescrição (vinheta azul – centro de saúde) e especialidade médica.

Em receitas materializadas, a identificação do regime de comparticipação de pensionista deve ser feita pela indicação da letra “R”. Quando se trata de um utente abrangido por outro regime especial, a inscrição da letra “O” e menção ao despacho, consagra o regime em causa [9].

6.1.3. Planos de comparticipação

De acordo com a regulamentação sobre dispensa de medicamentos, o reembolso de medicamentos pode ser dividido em regime geral e regime especial. O regime geral (O1) diz respeito ao Serviço Nacional de Saúde - SNS, o que significa que todos os utentes de nacionalidade portuguesa têm permissão para utilizá-lo. A comparticipação de cada

medicamento é regulamentada por lei e pode variar de 15% a 90%, dependendo do medicamento. Quanto aos regimes especiais, apresentam grande diversidade.

Durante o meu estágio curricular, para além do plano de comparticipação 01 (SNS), o plano 48 – utentes pensionistas, era frequentemente atribuído.

Portadores de certas patologias (psoríase, diabetes, doença de Alzheimer, etc.) também disponham de um plano de auxílio no pagamento de medicação. Os medicamentos abrangidos bem como a percentagem de comparticipação estão definidos em diplomas legais [9, 10, 11].

Para além dos regimes de comparticipação do Estado, entidades privadas detêm outros regimes, ficando estas encarregues do financiamento direto à farmácia da respetiva comparticipação. São exemplos: EDP-SãVida, SAMS, Multicare, etc.

A indústria farmacêutica apresenta, por sua vez, apoio na comparticipação de certos medicamentos (Betmiga®, Neparvis®, Enteresto®).

6.1.4. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) estão sujeitos a uma receita médica especial. O Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro enumera os medicamentos aos quais esta classificação é atribuída [12].

Devido ao carácter especial que possuem, a dispensa deve ser realizada apenas na presença do utente a quem se destina a prescrição ou seu representante, mediante apresentação de documento de identificação (ex.: cartão de cidadão, passaporte).

Aquando da cedência de MEP, devem ser recolhidos os dados de quem os adquire, tais como: nome completo, data de nascimento, morada, número do documento de identificação bem com validade do mesmo.

É emitido e arquivado um documento de psicotrópicos, com os dados associados à dispensa. Quando são receitas materializadas, o verso destas deve ser fotocopiado e anexado ao documento de psicotrópicos.

6.2. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Todos os medicamentos que não se enquadrem dentro das características mencionadas anteriormente, no ponto 6.1. e que são passivos de publicidade, são considerados medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Embora obtenham essa classificação, existem medicamentos que apenas podemos ser adquiridos exclusivamente em farmácias comunitárias. São por isso, denominados de medicamentos não sujeitos a

receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM – EF) e encontram-se figurados numa listagem atualizada regularmente pelo INFARMED.

O papel do farmacêutico torna-se fundamental aquando da dispensa destes medicamentos, uma vez que, o seu conhecimento técnico-científico deve ajudar a direcionar as necessidades do utente ao medicamento que produza um maior efeito terapêutico possível, com os mínimos efeitos adversos.

Dada a realização do meu estágio curricular durante o inverno, foi frequente deparar-me com quadros sintomáticos de gripe e constipação, tosse e congestão nasal. Deste modo, os medicamentos mais solicitados eram antigripais (Griponal®, Ilvicon®), anti-histamínicos (cetirizina), analgésicos (paracetamol, ibuprofeno) e xaropes para tosse seca e tosse produtiva. Uma das principais preocupações aquando da dispensa de antigripais cuja constituição tinha paracetamol, era reforçar ao utente para não tomar o mesmo em complemento do antigripal, uma vez que, assim, iria ter uma dose diária superior ao recomendado. No que diz respeito à dispensa de xaropes para tosse produtiva, foi aconselhado ao utente que este aumentasse a ingestão de líquidos, de modo a fluidificar a expetoração e facilitar a sua eliminação.

7. Automedicação e aconselhamento farmacêutico

O aconselhamento farmacêutico deve estar presente em todos os momentos do atendimento ao utente. É um aspeto fundamental e que permite distinguir este profissional de saúde dos demais. Sendo o farmacêutico, o profissional do medicamento, o aconselhamento não pressupõe apenas situações de automedicação.

Automedicação pode ser definida como um ato em que o doente, por iniciativa própria, estabelece um diagnóstico e inicia terapia farmacológica. Neste caso, facilmente nos referimos a MNSRM que, dado o fácil acesso, pode inevitavelmente induzir em risco o utente. O estabelecimento de um diagnóstico correto, tendo por base a sintomatologia do utente, vai permitir direcionar o tratamento de forma adequada, potencializando o uso racional do medicamento. O farmacêutico possui todo o conhecimento científico, capaz de auxiliar e prestar um aconselhamento de qualidade neste sentido.

De acordo com o Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, estão descritas situações passíveis de automedicação e restringem-se ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade [13].

Para além das situações de automedicação, o farmacêutico pode desempenhar um importante papel de aconselhamento, em situações decorrentes da dispensa de MSRM. O aconselhamento farmacêutico nestes casos passa por reforçar a informação anteriormente

fornecida pelo clínico como, forma de administração, horários, duração do tratamento e esclarecer dúvidas que possam surgir. É importante, por vezes, mencionar alguns efeitos adversos mais frequentes para que o utente fique mais esclarecido e não abandone a terapêutica, mantendo-se, contudo, alerta para a ocorrência destes.

O aconselhamento farmacêutico foi, sem dúvida, um dos maiores desafios com que me deparei no decorrer do estágio sobretudo a grupos populacionais mais específicos (grávidas, bebés, mulheres a amamentar, etc.). Contudo, é através dele que o farmacêutico comunitário consegue evoluir!

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Um produto cosmético pode ser definido como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir odores corporais” [14]. O INFARMED é a entidade responsável por efetuar o controlo dos produtos cosméticos.

Segundo a definição acima descrita, é possível figurar um enorme leque de produtos que se encontram disponíveis, nas várias secções da Farmácia Nova de Pinhel, desde produtos capilares, cremes e loções corporais, protetores solares, perfumes, pastas dentífricas, colutórios, etc.

Dentro da área de dermocosmética, tive oportunidade de assistir a sessões sobre as diversas gamas de produtos que constituem duas conhecidas marcas, Bioderma® e Uriage®. Para além destas sessões, de modo a expandir o meu conhecimento acerca da área, uma farmacêutica procedeu a uma explicação sobre todos os produtos disponíveis e questões frequentes. Assim, durante o meu período de estágio, consegui com maior facilidade proceder a atendimentos/aconselhamentos dentro desta área.

8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Os produtos dietéticos são fabricados para atender necessidades nutricionais específicas e caracterizam-se pela composição distinta dos alimentos de consumo corrente. São produtos que estão legislados de acordo com Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho [15].

O público-alvo deste tipo de produtos é variável. Pode ir desde bebés, indivíduos com problemas na absorção ou doença intestinal, doentes oncológicos, etc.

Na Farmácia Nova, deparei-me com um procura considerável a produtos hipercalóricos e/ou hiperproteicos. Geralmente, destinavam-se a pessoas com doença intestinal, alguns doentes oncológicos e, em alguns casos, a utentes que procuravam ajuda na parte de alimentação aquando da preparação de uma colonoscopia.

No que diz respeito a leites e farinhas infantis, consoante a idade e as necessidades (AO – Antiobstipante; AD – Antidiarreico; HA – Hipoalergénico; AR – Antiregurgitante), era apresentado um produto específico.

8.3. Fitoterapia

A fitoterapia, vulgarmente, está relacionada com produtos naturais e à base de plantas. Trata-se de produtos que têm vindo a ganhar notoriedade junto dos utentes, uma vez que, muitas vezes e de forma errada, acreditam que são substâncias inócuas, isentas de efeitos adversos.

Regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto e pelo Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, cabe ao farmacêutico advertir os utentes sobre possíveis interações medicamentosas, sobretudo em utentes polimedicados, e efeitos secundários associados [7, 15].

Essencialmente, a procura dos utentes recai sobre produtos que auxiliam no sono, na dificuldade em adormecer, no stress do dia a dia e problemas gastrointestinais.

8.4. Suplementos Nutricionais

Sobre alçada da Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), suplementos nutricionais, suplementos alimentares ou nutracêuticos são “géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias, nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” [15].

Na Farmácia Nova, ao dispor do utente, encontravam-se inúmeras opções que pudessem auxiliar na redução da fadiga e cansaço, melhoria da memória, fortalecimento dos ossos, ajudar na preconceção e durante a gravidez, fortalecimento do sistema imunitário, etc.

O farmacêutico tem um papel idóneo no aconselhamento destes, uma vez que deve tentar identificar possíveis interações com medicação concomitante, advertir para possíveis efeitos adversos e reforçar que estes não são substituídos de um regime de vida saudável e equilibrado.

8.5. Medicamentos de uso veterinário

Medicamentos de uso veterinário (MUV) são “substâncias ou associações de substâncias, apresentadas como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [16]. Já os produtos de uso veterinário (PUV), não possuem indicação terapêutica ou profilática. Ambos são tutelados pela DGAV e encontram-se legislados, Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro.

Apesar de não possuir um vasto conhecimento na área e não ser uma realidade muito comum vivenciada durante o meu período de estágio, tive oportunidade de contactar com situações como: pílula para cadelas e gatas, desparasitantes internos, terramicina e escabiose de coelhos.

8.6. Dispositivos Médicos

Os dispositivos médicos diferenciam-se dos medicamentos, uma vez que estes são instrumentos utilizados para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença. Não possuem ação farmacológica, metabólica e/ou imunológica [17].

Encontram-se divididos em 4 classes, de acordo com os riscos inerentes à sua utilização, possíveis incidentes relacionados com as características e/ou funcionamento, duração do contacto, invasibilidade e anatomia afetada: classe I – baixo risco; classe IIa – médio baixo risco; classe IIb – alto médio risco; classe III – alto risco [19].

Nas farmácias comunitárias é possível encontrar dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, como é o caso dos testes de gravidez [18].

Aquando do meu período de estágio, contactei com diversos dispositivos médicos, sobretudo de classe I e IIa, como compressas, ligaduras, termómetros, mas também canetas de insulina, seringas, testes de gravidez, etc.

9. Outros serviços realizados na Farmácia Nova

9.1. Preparação Individualizada da Medicação

A Farmácia Nova de Pinhel disponibiliza aos seus utentes, lares e centros de dia aos quais presta apoio, um serviço de preparação individualizada da medicação (PIM).

A PIM consiste num reacondicionamento individualizado da medicação, permitindo seguir corretamente a prescrição terapêutica, por dia e hora. É realizada para um período médio de 20 dias.

Cada utente possui uma tabela terapêutica onde consta a listagem de medicamentos, dose administrada e período de toma (jejum, pequeno-almoço, almoço, jantar, deitar). Sempre que se verifique alguma alteração no esquema terapêutico, deve ser comunicada a fim de minimizar erros, custos e adequar a terapêutica.

Uma comunicação eficaz é fundamental para garantir o sucesso deste serviço. A PIM apresenta inúmeras vantagens tais como, terapêutica segura, evita desperdício, supervisão profissional, estabilidade e segurança dos medicamentos assegurada e diminuição de erros na toma da medicação.

Este serviço é preparado na Farmácia Vicente Rebelo por uma farmacêutica e uma técnica de farmácia. A farmácia está munida de um equipamento que interligado a dois sistemas informáticos, *OnCube* e *TI-Dose*, são elaborados rolos de medicação individualizados para o período estipulado. Antes de serem distribuídos para as farmácias e entregas, a farmacêutica responsável realiza a validação.

O equipamento é constituído por diversos *caniters*, numerados e identificados com o nome do medicamento, dose, laboratório, etc. Estes podem ser carregados diretamente ou anteriormente, ser feito o desblisteramento manual ou em máquina apropriada para esse fim, e carregados em tabuleiros colocados no equipamento.

Medicamentos cuja forma farmacêutica esteja sob a forma de cápsula são colocados no interior e em posição específica. Não consta do rolo de medicação, medicamentos que sejam administrados em SOS.

9.2. Medição De Parâmetros Bioquímicos

Sendo a farmácia comunitária um espaço cada vez mais próximo do utente e, do cidadão em geral, torna-se essencial providenciar a quem a esta se dirige um conjunto variado de serviços que permitam promover a saúde e o bem-estar. Desta forma, a medição dos parâmetros bioquímicos é fulcral na promoção de saúde, mencionada anteriormente, e na monitorização de doenças crónicas.

A Farmácia Nova coloca ao dispor dos seus utentes a medição dos seguintes parâmetros bioquímicos: colesterol total, triglicéridos, glicemia e pressão arterial. Estas medições são efetuadas no Gabinete do Utente, assegurando a privacidade e sob a supervisão de um farmacêutico que é conhecedor dos valores de referência.

Após cada medição, tendo em conta os valores obtidos e o historial clínico, o farmacêutico deve providenciar ao utente algumas indicações, sobretudo não farmacológicas, que vão de encontro ao indicado (ex.: praticar exercício físico, reduzir o açúcar ingerido - “cortar nos doces”, etc.). Em alguns casos, pode ser necessário referenciar ao médico.

Enquanto estagiária, tive oportunidade quer de assistir, inicialmente, à medição de parâmetros bioquímicos quer, posteriormente, de acordo com as normas e em condições de higiene e segurança, proceder de forma autónoma à medição dos mesmos.

Os parâmetros mais solicitados na Farmácia Nova, durante o meu período de estágio, foram a medição de pressão arterial e glicemia.

10. Contabilidade De Gestão

10.1. Receituário e Faturação

Para que a farmácia possa receber o reembolso, por parte das diversas entidades, dos medicamentos faturados mensalmente é necessário proceder ao processamento do receituário.

Primeiramente, as receitas materializadas e receitas manuais devem ser conferidas, no que concerne à autenticidade das mesmas (validade, impresso do documento de faturação no verso, assinatura do utente). Todas as receitas devem ser carimbadas, datadas e rubricadas pelo farmacêutico responsável. De acordo com a entidade de faturação, as receitas são separadas e ordenadas de forma sequencial dentro de cada lote.

No último dia do mês, procede-se à emissão e respetiva impressão do verbete correspondente a cada lote, onde figuram as receitas detalhadas.

Cada documento de faturação deve ser comparado com o verbete de identificação, sendo as receitas novamente conferidas. Cada verbete deve ser anexado e carimbado ao respetivo lote. O documento de resumo de lotes deve ser impresso e, nele deve constar os valores do lote, guia da fatura e os valores a reembolsar. Receitas desmaterializadas são enviadas eletronicamente.

As receitas a participar pelo SNS (O1) são enviadas para o Centro de Conferências de Faturas, enquanto receitas referentes a outras entidades de participação são enviadas para a Associação Nacional de Farmácias (ANF).

Após análise, se as receitas se apresentarem conformes, são aceites e é feito o reembolso. Caso contrário, as receitas são devolvidas à farmácia para correção.

11. Programa VALORMED

O programa VALORMED nasceu em 1999 da cooperação entre a indústria farmacêutica, distribuidores farmacêuticos e farmácias comunitárias para sensibilizar a sociedade para os efeitos nocivos do desperdício de medicamentos. Este programa é responsável por gerenciar resíduos de embalagens vazias e medicamentos que os utentes já não utilizam [20].

Na farmácia é possível encontrar folhetos informativos acerca do que pode e não pode ser colocado dentro de um contentor VALORMED.

Na Farmácia Nova encontra-se um contentor no *BackOffice*, onde é colocada toda a medicação e desperdícios entregue ao profissional de saúde no atendimento.

Sempre que o contentor estiver cheio, o profissional de saúde deve proceder ao seu fecho e registar no *Sifarma 2000*, o código identificativo do mesmo bem como o distribuidor farmacêutico que procede à sua recolha.

O papel impresso deverá ser rubricado e colocado junto do contentor.

12. Considerações Finais

Findado o meu estágio curricular em farmácia comunitária, reforço a ideia inicialmente transmitida de que a farmácia é, sem dúvida, uma ponte de contacto de excelência com os utentes que tantas vezes recorrem a ela.

É fundamental continuar a investir na formação de farmacêuticos comunitários, pois estes possuem um papel multidisciplinar e são detentores de um enorme conhecimento técnico-científico capaz de fazer a diferença na vida do outro e os distinguir dos demais profissionais de saúde.

O exercício desta profissão permitiu-me, aquando do período de estágio, aplicar todo o conhecimento teórico adquirido durante a formação académica e tornar as situações mais práticas aplicadas a uma realidade em concreto. Permitiu também, desenvolver novas *skills* e aperfeiçoar as já existentes.

O farmacêutico comunitário deve ter um papel ativo na sociedade e o exercício da sua profissão deve ser reconhecido, dado todo o seu mérito e o quão gratificante é!

13. Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. 2012
2. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. 2007
3. Boas Práticas Farmacêuticas Para a Farmácia Comunitária. Ordem dos Farmacêuticos
4. Circular Informativa Projeto Via Verde do Medicamento Para: Farmácias, Distribuidores por Grosso e Titulares de AIM [Internet]. 2015 Fev. Disponível em: www.infarmed.pt
5. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico. 2021
6. World Health Organization. What is Pharmacovigilance? [Internet]. [citado 27 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>
7. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. 2006
8. Ministério da Saúde. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. 2015
9. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. INFARMED I.P, Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, ACSS.
10. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos. 2023
11. Ministério da Saúde. Portaria n.º 195-D/2015 de 30 de junho. 2015.
12. Ministério da Justiça. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. 1993
13. Despacho no 17690/2007. Diário da República, 2.ª série, n.º 154, de 10 de agosto de 2007.
14. Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro. Diário da República, 1.ª série, n.º 185, de 24 de setembro de 2008.
15. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. 2010
16. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro. 2009
17. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. 2009
18. INFARMED IP. Dispositivos médicos na farmácia [Internet]. [citado 01 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia
19. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 189/2000, de 12 de agosto. 2000
20. VALORMED. Quem somos [Internet]. [citado 05 de abril de 2024]. Disponível em: <https://valormed.pt/quem-somos/>