



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Polimorfismo do exão 3 do Receptor da Hormona de Crescimento: prevalência, relação genótipo-fenótipo e influência na terapia com hormona de crescimento humana recombinante

**Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Susana Raquel Boucho Palinhas

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

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

Covilhã, Junho de 2012

Aos meus pais!

Agradecimentos

Antes de terminar esta etapa da minha formação tenho que agradecer a algumas pessoas sem as quais não alcançaria a concretização que alcancei. Estas palavras de gratidão são para vocês.

Aos meus pais, o pilar da minha vida pessoal e profissional. A vocês, que tanto se empenham todos os dias para me dar o melhor que a vida tem: amor, saúde e conhecimento. Obrigada por esta bela oportunidade de ter o curso de Ciências Farmacêuticas e pela força que sempre me deram no decorrer do mesmo.

À minha irmã, os mais carinhosos agradecimentos, por toda a paciência, compreensão e amor que sempre me deu. Obrigada por seres uma irmã de verdade e nunca me deixares ficar mal.

Ao Paulo, a minha metade. Por todo o carinho e amor que sempre me deu. Obrigada por teres sempre acreditado nas minhas capacidades, me amparares as quedas e me fazeres levantar.

Não podia deixar de referir os meus amigos, de curso e não só. Ao meu grupo de trabalho habitual, tão fantástico. Mas especialmente à Marta, à Anita e à Lúcia. Marta, sem palavras pela tua amizade. Mesmo quando já estavas estoirada arranjavas forças para mim. Anita, amiga do coração obrigada pelos momentos passados e pelo apoio que sempre me deste. Lúcia, obrigada pela boa vontade em tudo e pela bela amizade.

Agora um espaço especial para o grupo de trabalho de Endocrinologia com quem desenvolvi a vertente de investigação. Meus amigos, precisava de um livro para vos caracterizar. Vocês foram uma lufada de ar fresco na minha vida. São tão especiais... cada um à sua maneira. Obrigada pela excelente experiência de investigação que me proporcionaram. Sem vocês não teria sido a forma inesquecível que foi. Muito sucesso para todos!

Ao meu orientador Professor Doutor Manuel Lemos, um obrigada pela ajuda e por sempre acreditar que era capaz.

Depois de tanto esforço, dedicação e paixão aplicados neste grande curso, não chegou ao fim. Porque ser farmacêutico é uma profissão para e ao serviço da vida!

Resumo

Este documento encontra-se dividido em três capítulos que correspondem aos estágios curriculares inseridos no plano pedagógico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O primeiro capítulo diz respeito ao estágio em Farmácia Hospitalar, o qual proporcionou a consolidação de conhecimentos e uma visão integrada da importância e papel do serviço farmacêutico na área. Os temas abordados incidiram sobre: organização e gestão, distribuição, farmacotecnia, informação e documentação, assim como outras actividades farmacêuticas. O segundo capítulo refere-se ao estágio em Farmácia Comunitária. Este permitiu não só a consolidação de conhecimentos como também o contacto com a realidade da actividade. Os temas abordados recaíram sobre: organização da farmácia, informação e documentação, logística, dispensa de medicamentos, preparação de manipulados, contabilidade e gestão, aconselhamento farmacêutico e outros cuidados de saúde. O terceiro capítulo corresponde ao estágio em investigação. Este foi realizado no âmbito da genética humana com o objectivo de estudar o polimorfismo do exão 3 do receptor da hormona de crescimento numa população portuguesa. A prevalência dos três tipos de genótipos observada na população de 238 indivíduos voluntários da Região Centro foi de: 43,7%, 46,2% e 10,1% para os genótipos fl/fl, fl/d3 e d3/d3, respectivamente. Para a subpopulação de 139 voluntários com menos de 30 anos concluiu-se que, para um intervalo de confiança a 95%, não existem diferenças estatisticamente significativas entre as médias de estaturas dos diferentes grupos de genótipos. Também se concluiu que, para uma população de 20 doentes com deficiência de hormona de crescimento ou Síndrome de Turner, não existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de genótipos analisados relativamente ao aumento do desvio padrão estatural após um ano de terapia com hormona de crescimento recombinante.

Com vista à melhoria da saúde pública, o farmacêutico corre diariamente numa busca incessante pela qualidade, o que exige a constante actualização dos seus conhecimentos multidisciplinares.

Palavras-chave

Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária; Receptor da hormona de crescimento; Polimorfismo do exão 3 do receptor da hormona de crescimento.

Abstract

This document is divided into three chapters which correspond to the curricular internship included in the pedagogical plan of the Master degree in Pharmaceutical Sciences.

The first chapter concerns the internship in Hospital Pharmacy, which provided the consolidation of knowledge and an integrated view of the importance and role of the pharmaceutical service in the area. The topics focused on organization and management, distribution, pharmacotechnics, information and documentation as well as other pharmaceutical activities. The second chapter refers to the internship in Community Pharmacy. This allowed not only the consolidation of knowledge as well the contact with the reality of business. The topics fell on: organization of the pharmacy, information and documentation, logistics, dispensing medications, compounded drugs, accounting and management, counseling and other pharmaceutical care. The third chapter corresponds to the internship in scientific research. This was carried out in human genetics to study the polymorphism of the exon 3 of the growth hormone receptor in a portuguese population. The prevalence observed for the three types of genotypes in a population of 238 volunteers of the Central Region was: 43.7%, 46.2% and 10.1% for genotypes fl / fl, d3/d3 and fl/d3, respectively. For the subpopulation of 139 volunteers with less than 30 years it has been concluded that, for a confidence interval of 95%, there is no difference statistically significative between the average heights of the different genotype groups. The group of 20 patients with growth hormone deficiency and Turner's syndrome studied didn't show differences statistically significative between the genotypes examined and the height standard deviation increase after a year of therapy with recombinant human growth hormone.

In order to improve public health, the pharmacist runs daily in a relentless pursuit of quality, which requires the constant updating of their multidisciplinary knowledge.

Keywords

Hospitalar Pharmacy; Community Pharmacy; Growth Hormone Receptor; Polimorphism of the exon 3 of the growth hormone receptor.

Índice

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	1
1. Introdução	1
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	2
2.1. Logística	2
3. Distribuição	8
3.1. Distribuição a doentes em regime de internamento	8
3.2. Distribuição a doentes em regime de ambulatório	11
3.3. Dispensa de medicamentos sujeitos a legislação restritiva	15
4. Farmacotecnia	18
4.1. Reconstituição de Fármacos Citoxicos e Adjuvantes	18
4.2. Nutrição parentérica e outros manipulados estéreis	20
4.3. Manipulados não estéreis	21
4.4. Reembalagem	22
4.5. Produção de água purificada	23
5. Informação e intervenções farmacêuticas	24
6. Outras actividades do farmacêutico	25
6.1. Farmacovigilância	25
6.2. Participação do farmacêutico nos Ensaio Clínicos	25
6.3. Farmacocinética clínica	27
6.4. Farmácia clínica	27
6.5. Informação e Documentação	27
6.6. Comissões técnicas	28
7. Conclusão	29
8. Bibliografia	30
Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	30
1. Introdução	31
2. Organização da Farmácia Comunitária	32
2.1. Instalações gerais	32
2.2. Recursos Humanos	33
2.3. Legislação	34
2.4. Aplicação informática	34
3. Informação e Documentação Científica	36
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	37
5. Aproveitamento e Armazenamento	38
5.1. Seleção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos	38
5.2. Aquisição de produtos farmacêuticos	39
5.3. Recepção de produtos farmacêuticos	39

5.4.	Armazenamento	40
5.5.	Controlo dos prazos de validade	41
5.6.	Devoluções	41
6.	Interacção Farmacêutico-Utente-Medicamento	43
6.1.	Farmacovigilância	44
6.2.	Recolha de medicamentos inutilizados	44
7.	Dispensa de medicamentos	45
7.1.	Medicamentos sujeitos a receita médica	45
7.2.	Estupefacientes e Psicotrópicos	50
7.3.	Cedência de Urgência	50
7.4.	Automedicação	50
7.5.	Novas regras de prescrição e dispensa de medicamentos	51
8.	Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Pedroso	53
9.	Preparação de medicamentos	54
9.1.	Matérias-primas e material de laboratório:	54
9.2.	Materiais de embalagem	55
9.3.	Preparação do manipulado	55
9.4.	Rotulagem	56
9.5.	Documentação	56
9.6.	Preço dos medicamentos manipulados	57
10.	Contabilidade e gestão	59
10.1.	Estupefacientes e psicotrópicos	59
11.	Conclusão	61
12.	Bibliografia	62
Capítulo III: Polimorfismo do exão 3 do receptor da hormona de crescimento: prevalência, relação genótipo-fenótipo e influência na terapia com hormona do crescimento humana recombinante		64
1.	Introdução	64
1.1.	Hormona do Crescimento	64
1.2.	Complexo GH-GHR	65
1.3.	Terapia com Hormona de Crescimento Recombinante	66
1.4.	Farmacogenética	69
1.5.	Polimorfismo do Gene do GHR	69
2.	Materiais e Métodos	76
2.1.	População estudada	76
2.2.	Extracção e Quantificação de ADN	76
2.3.	Genotipagem	78
2.4.	Electroforese	79
2.5.	Sequenciação	79
2.6.	Tratamento estatístico	81

3. Resultados	83
3.1. Extracções de ADN	83
3.2. Genotipagem e electroforese	83
3.3. Sequenciação.....	83
3.4. Prevalência dos diferentes genótipos relativos ao polimorfismo do exão 3 do GHR numa população portuguesa	85
3.5. Relação da estatura com o genótipo relativo ao polimorfismo do exão 3 do GHR em indivíduos com idades entre os 18 e os 30 anos.	86
3.6. Relação entre o genótipo relativo ao polimorfismo do exão 3 do GHR e a capacidade de resposta à terapia com rGH em indivíduos com perturbações de crescimento	87
4. Discussão e conclusão.....	88
5. Bibliografia.....	92
Anexos.....	97

Lista de Figuras

Figura 1 - Informação e documentação científica na FP.....	36
Figura 2 - Esquema representativo do processo de devolução.	42
Figura 3 - Modelo de receita electrónica	46
Figura 4 - Modelo de receita manual (frente e verso).....	46
Figura 5 - Comparticipações de medicamentos.	47
Figura 6: Excepções nas prescrições com a denominação comercial do medicamento.	52
Figura 7 - Cuidados Farmacêuticos na FP.....	53
Figura 8 - Regulação da GH e suas acções biológicas em humanos..	65
Figura 9 - Expressão genética da GH e GHR e via de sinalização JAK-STAT.	74
Figura 10 - Alelos do GHR referentes ao exão 3 e actuação dos <i>primers</i> G1, G2 e G3	79
Figura 11 - Electroforeses em gel de agarose a 1% para os produtos de PCR do gene GHR.. ..	83
Figura 12 - Electroferograma da sequenciação.....	84
Figura 13 -Prevalência do genótipo relativo ao polimorfismo do exão 3 do GHR numa população portuguesa.....	85

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação ATC dos medicamentos	37
Tabela 2 - Ensaio não destrutivo complementar para o medicamento manipulado	56
Tabela 3 - Lista de indicações para terapia com rGH subcutânea na Europa	67
Tabela 4 - Variabilidade na capacidade de resposta ao tratamento com rGH.	68
Tabela 5 - Efeito do genótipo d3-GHR na resposta à terapia com rGH após 1 ano.....	72
Tabela 6 - Prevalência dos diferentes genótipos relativos ao polimorfismo do exão 3 do GHR numa população portuguesa.	85
Tabela 7 - Estaturas para os diferentes genótipos do polimorfismo do exão 3 do GHR.	86
Tabela 8 - DP estaturais antes e após 1 ano de terapia com rGH para os diferentes genótipos relativos ao polimorfismo do exão 3 do GHR.....	87

Lista de Acrónimos

µg	Micrograma
µL	Microlitro
aa	Aminoácido
ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistente Operacional
ARS	Administração Regional de Saúde
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
AUE	Autorização de Utilização Especial
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BEI	Baixa estatura idiopática
CA	Conselho de Administração
CEDIME	Centro de Documentação e Informação do Medicamento
CEFAR	Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia
CETMED	Centro Tecnológico do Medicamento
CFAL	Câmara de Fluxo de Ar Laminar
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB, E.P.E	Centro Hospitalar Cova da Beira, Entidade Pública Empresarial
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde
cm	Centímetro
d3	Alelo com a deleção do exão 3
d3/d3	Genótipo que codifica a isoforma homozigota para o alelo d3
d3/d3-GHR	Isoforma d3 -GHR homozigota para o alelo d3
d3-GHR	Isoforma com deleção do exão 3
DCI	Denominação Comum Internacional
DGH	Deficiência da hormona do crescimento
DP	Desvio padrão
DT	Director Técnico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EP	Estupefacientes e Psicotrópicos
FC	Farmácia Comunitária
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento
fl	Alelo com presença do exão 3 (<i>full length</i>)
fl/d3	Genótipo que codifica a isoforma heterozigota
fl/d3-GHR	Isoforma d3-GHR heterozigota
fl/fl	Genótipo que codifica a isoforma homozigota para o alelo fl
fl-GHR	Isoforma com comprimento total (homozigota)
FP	Farmácia Pedroso
g	Gramas

GH	Hormona do crescimento humana (<i>Growth hormone</i>)
GHR	Receptor da hormona de crescimento (<i>Growth Hormone Receptor</i>)
HEPA	<i>High-Efficiency Particulate Air</i>
IGF-I	Factor de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>)
IMC	Índice de massa corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
JAK	<i>Janus cinase</i>
JCI	<i>Joint Commission International</i>
kDa	Kilo Dalton
Kg	Kilograma
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
mg	Miligrama
mL	Mililitro
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
mOsm/L	Miliosmol por Litro
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
ng	Nanograma
NP	Nutrição Parentérica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
pb	Pares de bases
PCR	Reacção de polimerização em cadeia (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PIC	Preço impresso na cartonagem
PMA	Preço máximo aplicável
PRM	Problema relacionado com o medicamento
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
QT	Quimioterapia
RAM	Reacção adversa ao medicamento
RBC	Glóbulos vermelhos (<i>Red Blood Cell</i>)
RCM	Resumo das Características do Medicamento
rGH	Hormona do crescimento humana recombinante
RM	Receita Médica
rpm	Rotações por minuto
SE	Extracção secundária (<i>Secondary Extraction</i>)
SF	Serviços Farmacêuticos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGA	Pequeno para a idade gestacional (<i>Small for gestational age</i>)
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SO	Serviço de Observação
STAT	Transduttore de sinal e activador de transcriptina (<i>Signal transducer and activators of transcription</i>)
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
TE	Tris-EDTA
T°C	Temperatura (<i>Celsius</i>)
UBI	Universidade da Beira Interior
UI	Unidades Internacionais
UV	Ultravioleta

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar: Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E

1. Introdução

A farmácia hospitalar é um órgão de abrangência assistencial, técnico-científica e administrativa. A sua missão é assegurar a terapêutica necessária ao tratamento dos doentes com qualidade, segurança e eficácia, monitorizando os resultados e a satisfação dos doentes e dos profissionais envolvidos. Deste modo, farmacêutico hospitalar assegura a prestação de assistência medicamentosa segura, de qualidade e económica aos doentes^[1,2].

As instalações do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) seguem maioritariamente os requisitos do Manual de Boas Práticas da Farmácia Hospitalar e do Manual da Farmácia Hospitalar, nomeadamente no que diz respeito à localização de cada área de trabalho, suas condições ambientais, de espaço, de equipamentos e outras características. Os principais requisitos de cada área serão mencionados ao longo deste relatório^[1,2].

Os serviços farmacêuticos hospitalares (SFH) do CHCB, E.P.E estão acreditados segundo o modelo da *Joint Commission International* (JCI) e operam sob um Sistema de Gestão da Qualidade em conformidade com a Norma NP EN ISSO 9001:2008. Assim, estes serviços apresentam claramente definidos e documentados os recursos, procedimentos (internos e operativos), responsabilidades e indicadores de qualidade a adoptar. O estágio proporcionou, inclusive, a observação da auditoria aos SFH do Hospital do Fundão pela Dr^a Olímpia Fonseca.

Por cada área de trabalho dos SFH é designado um farmacêutico responsável. Cada um dos profissionais de saúde deve apresentar a aptidão, responsabilidade, experiência e formação necessárias para a execução das tarefas que lhe são exigidas^[1,2].

O pessoal de todas as áreas deve ter e receber formação contínua adequada às actividades que desenvolve e de que é responsável (incluindo os princípios de garantia de qualidade) e é periodicamente avaliado quanto às suas aptidões^[1,2].

2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

2.1. Logística

O sector da logística dos SFH do CHCB é responsável por planear, implementar e controlar, eficiente e economicamente, o circuito e armazenamento quer de matérias-primas quer de produtos semi-acabados e acabados de qualidade. Tem como objectivo satisfazer as necessidades dos doentes. As actividades deste sector passam pela selecção de fármacos, aquisição de produtos farmacêuticos e sua recepção, armazenamento e distribuição^[1,2].

2.1.1. Seleção de fármacos

A selecção de fármacos e outros produtos farmacêuticos é realizada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) com base no Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (FHNM) e no Guia Terapêutico do CHCB.

Para a introdução/exclusão de um novo fármaco que não conste do Guia Terapêutico, o médico deve solicitar à CFT a autorização à sua introdução/exclusão, em impresso próprio, nele incluindo a justificação para tal requerimento e a bibliografia que a suporta. A CFT procede então à avaliação do pedido e toma uma decisão de entre 3 possíveis: fármaco não aprovado, fármaco aprovado ou fármaco aprovado com restrições de utilização. Qualquer que seja a decisão tomada, a CFT deve comunicá-la por escrito ao clínico e no caso de o fármaco ter sido aprovado, procede-se à actualização do Guia Terapêutico na intranet.

2.1.2. Sistemas e critérios de aquisição

Tendo por base os dados relativos ao consumo dos últimos meses, cada produto farmacêutico tem um ponto de encomenda pré-definido. Assim, para se proceder à aquisição, emite-se uma lista com os artigos que se encontram abaixo do ponto de encomenda e procede-se ao exame pormenorizado de cada produto (consumo dos últimos seis meses e do momento, *stock* actual e previsão de consumo). Após esta análise, a quantidade a adquirir de cada artigo depende de vários factores: regularidade de consumo, urgência da aquisição, condicionantes de fornecedores (ex.: portes), instruções do Conselho de Administração (CA) e Aprovisionamento, tipo de aquisição e de artigo. Existem 5 tipos de aquisição: concurso público centralizado (Catálogo telemático da Administração Central do Sistema de Saúde: ACSS), concurso público limitado (da instituição), negociação directa com laboratórios (por artigo ou em “pacote”, com ou sem

rappel - isto é, desconto que se concede a um cliente por atingir um consumo determinado durante um período de tempo estabelecido), consultas directas ou aquisições urgentes a fornecedores locais, como farmácias de oficina. No que respeita à classificação dos produtos farmacêuticos, estes dividem-se em A (compreende cerca de 10% dos artigos, mas representa 70% do custo total do *stock*), B (grupo intermédio, com 20% dos artigos e 20% do valor total do *stock*) ou C (compreende cerca de 70% dos artigos, mas representa apenas 10% do custo total do *stock*). Seguidamente à ponderação destes pontos, o farmacêutico emite electronicamente um pedido de compra que é recebido pelo serviço de aprovisionamento, o qual emite uma nota de encomenda que deve ser assinada pelo CA antes de ser enviada para os fornecedores.

Há ainda a referir os procedimentos de aquisição de medicamentos que carecem de autorização de utilização especial (AUE) prévia pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) ao abrigo do disposto no artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto^[3], quando observados os requisitos e condições definidas no regulamento aprovado pela Deliberação n.º 105/CA/2007, em 01 de Março de 2007^[4]. De entre os medicamentos passíveis deste pedido encontram-se os que não pertencem ao FHNM mas têm Autorização de Introdução no Mercado (AIM) na União Europeia ou os que têm provas preliminares de benefício clínico mas sem AIM em qualquer país; estes medicamentos devem ser imprescindíveis ao diagnóstico ou tratamento, os que são direccionados apenas para investigação ou ensaios clínicos, os que não têm em Portugal outros medicamentos equivalentes e os que não apresentam alternativa terapêutica. Os requerentes são obrigados a preencher um impresso próprio disponível no *site* do INFARMED devendo ainda preencher um outro de justificação clínica quando se trata de medicamentos com benefício clínico bem reconhecido e não façam parte do FHNM, ou quando são medicamentos com provas preliminares de benefício clínico adquirido ao abrigo de AIM em país estrangeiro. O pedido de AUE deve ser aprovado previamente pela CFT e submetido então ao INFARMED através da direcção dos SFH. Em caso de aprovação da AUE do medicamento, esta é válida por 1 ano^[4].

2.1.3.Recepção e conferência de produtos adquiridos

A recepção dos artigos adquiridos é efectuada primeiramente pelo serviço de aprovisionamento e depois em local próprio dos SFH (com espaço, acesso ao exterior e proximidade com o armazém central) e pode subdividir-se em quatro fases: chegada dos carros de transporte ao cais exterior, descarga das encomendas, desempacotamento das mesmas e sua conferência em sítio adequado dos SFH (próximo tanto do cais como dos armazéns). Essa conferência é realizada conjuntamente entre os SFH (pelo técnico de farmácia do armazém central) e o serviço de aprovisionamento (administrativo), o qual emite uma guia de recepção. Durante esta actividade e com base na guia de remessa ou factura enviada pelo fornecedor e na guia de recepção, faz-se a verificação quantitativa,

qualitativa e administrativa, bem como a validação técnica (lote e validade) e da integridade física das encomendas recepcionadas. Proceder-se posteriormente ao registo das não conformidades (indicador de qualidade) e, na eventualidade destas, contacta-se com o farmacêutico responsável para comunicação com o serviço de aprovisionamento e fornecedor.

Se a data de validade for inferior a 6 meses, a sua recepção só pode ser efectuada após analisada a viabilidade de consumo do mesmo e mediante autorização do farmacêutico responsável ou da direcção do serviço.

O serviço de aprovisionamento recebe uma cópia da guia de recepção e efectua informaticamente as entradas e, no dia seguinte, a administrativa dos SFH faz a validação das mesmas.

No que toca à recepção de Estupefacientes e Psicotrópicos (EP), esta pode ser efectuada ou não por um farmacêutico, mas tem de ser acompanhada por um registo de pedido do hospital. Do mesmo modo, alguns artigos como as matérias-primas e derivados do plasma só podem ser recepcionados quando acompanhados pelo boletim de análise e dados de segurança.

A recepção de gases medicinais é ligeiramente diferente. Depois de avisado da necessidade de aquisição de gases líquidos em garrafa, o farmacêutico faz um pedido de compra ao aprovisionamento, que emite uma nota de encomenda ao fornecedor. Quando recepcionados, os SFH são avisados e é-lhes enviado um impresso próprio preenchido. O farmacêutico responsável pela logística envia então uma cópia para o aprovisionamento, onde se dá o registo informático da recepção, e depois confere a encomenda (nomeadamente a correcta identificação, integridade física e certificado de análise). Já no que toca aos gases líquidos armazenados em cisterna, os níveis são controlados pelo fornecedor por telemetria, e o pedido de compra e nota de encomenda só são emitidos ao fornecedor pelo farmacêutico após recepção do gás, preenchimento de um impresso próprio e imputação do consumo ao serviço requisitante.

2.1.4. Armazenamento

Os SFH do CHCB possuem diversos armazéns para acondicionamento de produtos farmacêuticos com diferentes necessidades de conservação e diferentes utilizações:

- | | |
|---|---|
| 10 - Armazém central dos SFH; | 15 - <i>Pyxis</i> da Urgência pediátrica; |
| 11 - Farmácia satélite do Hospital do Fundão; | 16 - <i>Pyxis</i> da Urgência geral/SO; |
| 12 - Armazém da Dose unitária (Gavetas de Suporte, Kardex e FDS); | 17 - <i>Pyxis</i> da Urgência Geral; |
| 13 - Farmacotecnia (citotóxicos e NP); | 18 - Armazém de quarentena; |
| 14 - <i>Pyxis</i> do Bloco Operatório; | 20-Ambulatório. |

No entanto, depois da recepção, os artigos são todos enviados para o armazém 10. Este possui diversas áreas de arrumação, designadamente estantes deslizantes divididas por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI) (geral) ou por antibióticos, material de penso, anestésicos, colírios, tuberculostáticos, estomatologia, leites, hemoderivados, contraceptivos e medicação de ambulatório. Este armazém geral apresenta ainda uma área para armazenamento de nutrição entérica e parentérica, outra para citotóxicos e outra para reservas de produtos diversos. Os artigos encontram-se arrumados em prateleiras sem que nenhum esteja assente no chão. O armazém não apresenta entrada de luz exterior e encontra-se com temperatura e humidade controladas. É também neste armazém que está um armário metálico de dupla fechadura para armazenamento de EP e um outro armário de fechadura com termohigrómetro para guardar os medicamentos de ensaios clínicos. Devido ao tamanho e conseqüente espaço que requerem, os injectáveis de grande volume, desinfectantes e antisépticos são armazenados noutras duas salas, também pertencente ao armazém 10 e com condições ambientais semelhantes. Ainda fazendo parte do armazém 10 contam-se duas câmaras frigoríficas com diferentes temperaturas e uma sala específica para inflamáveis. Esta última apresenta características especiais, tais como: porta anti-fogo, paredes e prateleiras mais resistentes às chamas, uma elevação no piso à entrada para delimitar derrames, chuveiros activados pelo fumo bem como lâmpadas anti-faísca. No exterior, estão disponíveis chuveiros e lava-olhos.

Assim, os produtos farmacêuticos são armazenados em condições apropriadas, facilmente localizáveis e sempre devidamente identificados na prateleira com etiqueta que contém a DCI, dose, forma farmacêutica, o seu código e código de barras. Além disso, os SFH do CHCB abraçaram a boa prática de aumentar a segurança de todos os medicamentos acrescentando a essa etiqueta pictogramas de alerta: os mesmos medicamentos em dosagens diferentes são sinalizados com cores diferentes, os potencialmente perigosos com um sinal de perigo e os medicamentos com embalagens semelhantes com um sinal de “STOP”. Dentro do mesmo produto farmacêutico, a regra de

arrumação denomina-se “*first expire, first out*”, o que significa que os artigos de menor prazo de validade devem ser os da linha da frente e os primeiros a sair. Quanto aos medicamentos perigosos e de alto risco, além de serem sinalizados como acima referido, o seu armazenamento, preparação e administração devem ser padronizados e com disponibilização restrita aos serviços clínicos. Os fármacos que requeiram diluição obrigatória, como os electrólitos concentrados, devem ser rotulados a vermelho com essa indicação.

O *stock* físico dos vários armazéns dever ser auditado regularmente para propósitos de controlo de qualidade e de *stock*^[1,2].

Mensalmente, conferem-se os prazos de validade dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos armazenados nos armazéns, carros dos serviços e *Pyxis* (ver secção da distribuição). No caso de haver produtos com validade inferior a 6 meses no armazém 12, procede-se ao seu registo informático.

Também mensalmente o técnico emite uma lista com os artigos cuja validade termina no prazo de 4 meses (auditoria qualitativa interna) e entrega ao farmacêutico responsável pelo sector uma outra lista com os que se confirmam existir nos SFH com validade curta (indicador de qualidade) de modo a avaliar a possibilidade do seu consumo até término da sua validade. Para aqueles cujo consumo não é previsto, principalmente os de grupo A, o farmacêutico contacta com os fornecedores e outros hospitais através do serviço de aprovisionamento. Caso estes os aceitem, são encaminhados ao serviço de aprovisionamento simultaneamente com um ofício para que sejam retirados do *stock* informático. Se pelo contrário não conseguirem ser escoados, serão, após detectada a expiração da sua validade por contagem de *stock* a abater (no início de cada mês), armazenados no armazém 18 (quarentena) para que o farmacêutico responsável e um administrativo do serviço de aprovisionamento procedam ao seu abate físico e informático (mensalmente); o relatório é enviado à CA.

Diariamente, a técnica emite uma lista de medicamentos existentes e faz a contagem de *stock* (auditoria quantitativa interna) dos armazéns 10 e 12 (*stock* de apoio, Kardex e FDS) para posterior comparação com o *stock* informático. Caso se detecte algum erro, procede-se ao seu despiste e correcção. Às Segundas-feiras, efectua-se a conferência dos leites e às Sextas-feiras a contagem das pomadas, anestésicos, colírios, antissépticos, inflamáveis e soros. De Terça a Quinta faz-se a verificação do restante *stock* segundo a classificação ABC.

2.1.5. Distribuição

Cada armazém dos SFH tem um *stock* de produtos farmacêuticos pré-definido que é repostado pelo armazém 10 após requisição electrónica. A distribuição de medicamentos

pelo armazém 10 também é realizada para os *stocks* de vários serviços clínicos e pode ser feita de três maneiras: 1) global ou clássica por reposição de *stocks* pré-nivelados; 2) global ou clássica por reposição de *stocks* nivelados com troca de carros (ver reposição de *stocks* por níveis); 3) *Pyxis*. Os de menor volume enviados para estes serviços após recepção de relatório informático com os produtos em falta são armazenados em sistemas semi-automáticos, os *Pyxis*, considerados armazéns avançados dos SFH. Quando a técnica faz essa reposição tem de verificar a quantidade e validade dos artigos presentes no *Pyxis*. (Ver também secção da Distribuição).

Uma vez que todos os produtos farmacêuticos devem seguir para o sistema de distribuição individual obrigatoriamente identificados com o nome genérico, dosagem, lote e prazo de validade, os SFH do CHCB adoptaram a boa prática de rotular individualmente os medicamentos cujos *blisters* particulares não apresentem as indicações acima descritas. É então efectuado um registo dos medicamentos rotulados onde consta um exemplo do rótulo e inclusivamente indicação de qual a técnica que o fez e que validou.

Diariamente faz-se o registo dos vários pedidos e no que respeita à distribuição de produtos farmacêuticos para o armazém 11, faz-se também um registo do transporte dos mesmos.

Em caso de incidentes por quebra é igualmente necessário proceder ao registo, indicando a data, DCI, dosagem e forma farmacêutica, quantidade e assinatura do responsável.

3. Distribuição

A distribuição de produtos farmacêuticos usados no hospital é uma função dos SFH e tem por objectivo a eficácia e segurança: cumprir a prescrição, administrar pronta e correctamente o medicamento com o mínimo de erros associados, racionalizando os recursos e permitindo uma monitorização da terapêutica^[1,2].

A distribuição de medicamentos no CHCB pode ser dividida por distribuição a doentes em regime de internamento (sistema de distribuição individual diária em dose unitária e distribuição tradicional de medicamentos: sistema de reposição de *stocks* por níveis ou por troca de carros), em regime de ambulatório, e ainda por distribuição de medicamentos sujeitos a legislação restritiva. Independentemente do sistema de distribuição, os produtos farmacêuticos devem ser, sempre que possível, dispensados em doses unitárias^[1,2].

3.1. Distribuição a doentes em regime de internamento

3.1.1. Distribuição individual diária em dose unitária

O sistema de distribuição individual diária em dose unitária caracteriza-se, como o nome indica, pela dispensa de medicação ao doente individualmente, para 24 horas e em unidose (pronto a administrar, sem necessidade de manipulação pelo enfermeiro, o que aumenta o tempo que este pode dedicar ao doente e diminui o risco de erros). O sistema, obrigatório desde 1992 (despacho conjunto dos Gabinetes dos Secretários de Estado Adjunto do Ministro de Saúde e da Saúde, de 30 de Dezembro de 1991: D.R. nº 23, 2ª série de 28 de Janeiro de 1992^[5]), desenvolve-se localizado perto do armazém de preparação de medicamentos em unidose e faz a distribuição para os seguintes serviços: medecinas e cirurgias 1 e 2 (de homens e mulheres), pneumologia, especialidades cirúrgicas e médicas, gastroenterologia, ortopedia, ginecologia, obstetrícia, unidade de acidente vascular cerebral (AVC) e de cuidados intensivos, pediatria e psiquiatria - cada uma delas com medicação específica.

Após o médico fazer a prescrição *on-line*, o farmacêutico tem de fazer a sua validação^[1,2], nomeadamente, identificação do doente e médico prescriptor, data de prescrição, DCI, existência do medicamento na instituição, dose (ter em atenção se não há duplicações), frequência, via e forma farmacêutica de administração assim como diluições necessárias. O sistema informático permite reunir um conjunto importante de informações que auxiliam o farmacêutico e permitem diminuir erros relacionados com o medicamento, como por exemplo: diagnóstico, acesso ao resumo das características do medicamento (RCM) e Prontuário Terapêutico dos medicamentos prescritos, alertas para a possibilidade de interacções (introduzidas no sistema pelos farmacêuticos e também visíveis ao médico

prescritor), existência de alergias ou doenças crônicas, alertas para antibióticos que estejam a ser administrados há mais de 7 dias ao doente, alertas para a ausência do preenchimento da justificação relativamente à prescrição de antibióticos de uso restrito, calendarização e monitorização da medicação do doente, entre outras. Embora uma grande parte das prescrições do CHCB já seja feita *on-line*, ainda existem algumas em formato de papel, normalizado pelo hospital. Essas prescrições em papel devem atender a alguns requisitos, como por exemplo: serem escritas com letra legível e a tinta, identificando correctamente o doente (nome, nº de processo, serviço clínico e cama), o médico prescritor (com assinatura), o medicamento (pelo nome genérico, conforme o FHNM) e seu regime posológico (incluindo unidades, a via e o intervalo de administração). Para além disso, as abreviaturas deverão estar padronizadas no hospital e o original incluído no processo clínico do doente. Nestes casos, o farmacêutico transcreve a prescrição para o sistema informático, inserindo para além do DCI, dose, via e frequência de administração, o serviço, médico prescritor, nome do doente e nº de processo, transcrição essa que pode levar mais facilmente à ocorrência de erros. Após transcrição, o farmacêutico efectua a validação da prescrição como acima descrito^[1,2]. Caso surja alguma dúvida relativamente à prescrição ou perfil farmacoterapêutico do doente, o farmacêutico deve contactar o médico a fim de ser esclarecido e guardar o duplicado de alguma informação escrita que envie para o mesmo. Seguidamente, o farmacêutico gera um mapa farmacoterapêutico do serviço validado e que vai ser distribuído informaticamente para os sistemas automatizados: o KARDEX e o FDS do armazém 12. Este último emite “mangas” de medicamentos reembalados por serviço e nome do doente (ver Reembalagem em Farmacotecnia). O KARDEX faz a distribuição por medicamento, indicando o pedido e data deste, o serviço clínico, nome do doente e cama a quem se destina, nome do medicamento, quantidade, forma farmacêutica, data e frequência da administração e também o *stock* existente. Esta preparação semi-automática permite rentabilizar melhor o tempo, controlar melhor os *stocks* e reduzir a probabilidade de erros. A medicação distribuída pelo KARDEX é repartida por um TDT pelos 4 compartimentos da gaveta de cada doente (medicação da manhã, almoço, noite e de SOS, que no serviço de psiquiatria corresponde à seia) consoante a posologia do mapa. Cada serviço clínico tem as suas gavetas individuais devida e previamente identificadas, pelo técnico de diagnóstico e terapêutica (TDT) e assistente operacional (AO), com etiquetas informáticas que devem indicar: dia da distribuição, serviço a que se dirige, nome do doente, a sua data de nascimento, cama e número de processo. Sempre que necessário, recorre-se ao *stock* do armazém 12 (medicação da sala, KARDEX e FDS). Acrescenta-se a medicação reembalada às gavetas, e os restantes produtos farmacêuticos são dispensados por distribuição tradicional: os de frio (como por exemplo a nutrição parentérica: NP) seguem em acondicionamento próprio etiquetados com a identificação do doente e necessidade de refrigeração, e os de grande volume também devidamente identificados em caixas dirigidas ao serviço. Todos os produtos farmacêuticos devem seguir para os serviços

obrigatoriamente identificados com o nome genérico, dosagem, lote e prazo de validade. Toda esta distribuição por serviço e por doente é validada por um farmacêutico, que regista as não conformidades e que até às 15 horas verifica se houve alterações tanto às terapêuticas que validou como às camas ou ainda se houve chegada ou saída de doentes. As gavetas e restante medicação são então enviadas por um AO dos SFH aos serviços de internamento (excepto aos fins-de-semana e feriados, em que a medicação é recolhida por um AO do serviço) para administração da medicação aos doentes pelos enfermeiros. As receitas em formato de papel são guardadas por serviço e cama enquanto o doente se encontra internado.

Às sextas-feiras, prepara-se a medicação para distribuição em dose individual diária e em unidose para esse dia e para o fim-de-semana.

Fora do horário estabelecido com os serviços, podem ser fornecidos os pedidos de medicação urgente tanto para o serviço como para um doente. Esses pedidos são requisitados pelo médico via informática e levantados nos SFH em nº suficiente até à próxima distribuição por um profissional de saúde do serviço, procedendo-se ao seu registo.

Passadas as 24 horas, um TDT confere as devoluções de medicação não instituída ao doente para questões de controlo de *stock*. O TDT é responsável por fazer, na data de saída da medicação, a reversão informática e arrumação dessa medicação por serviço e doente correspondente.

Deste modo, esta distribuição possibilita não só conhecer o perfil farmacoterapêutico dos doentes e identificar possíveis interações, como também permite monitorizar essa terapêutica, aumentar a segurança do circuito de medicamentos, e ainda racionalizar a terapia e atribuir melhor os custos.

Semanalmente, o farmacêutico dirige-se a alguns serviços para verificar se a medicação enviada corresponde ao que indica a folha *cardex* do enfermeiro, onde este regista a medicação que administrou a cada doente e em que condições (dose, via, frequência, data). Valida-se assim o circuito.

Além disso, os farmacêuticos desta área da distribuição fazem registos de todas as informações e intervenções fornecidas aos serviços do hospital objectivando-se aumentar o seu número e diminuir o tempo de espera pelas respostas. Esse registo faz parte de um dos indicadores de qualidade da área, dos quais também consta a monitorização do nº de não conformidades no armazenamento, a diminuição quer do nº de regularizações realizadas, quer do nº de erros da medicação distribuída, assim como o cumprimento do horário de entrega.

3.1.2. Distribuição tradicional de medicamentos

Uma vez que a distribuição de medicamentos em dose unitária nem sempre é praticável, recorre-se ao sistema de distribuição tradicional do qual tanto faz parte o sistema de reposição de *stocks* por níveis como a requisição personalizada^[1,2].

Sistema de reposição de *stocks* por níveis

Após requisição electrónica para reposição de *stocks* de vários serviços clínicos (bloco operatório, consulta externa, urgências, Serviço de Observação - SO, entre outros), pré-definidos pelo farmacêutico em colaboração com o director e enfermeiro chefe de acordo com as necessidades, os medicamentos são enviados do armazém 10 por um AO em caixas identificadas para o serviço. Estes pedidos são atendidos pela técnica até às 14 horas, após as quais o pedido passa para o dia seguinte.

Existem serviços que possuem um “carro” repleto de gavetas devidamente identificadas com a medicação que contêm, o seu código de barras, e a quantidade que cada uma deve ter. Esses serviços englobam a neonatologia, unidade de cirurgia ambulatória, urgência obstétrica, a Viatura Médica de Emergência e Reanimação, unidade de AVC e cuidados intensivos (estes dois últimos têm 2 carros). O carregamento de cada carro está agendado para um dia específico da semana e é auxiliado por um PDA que lê o código de barras e indica a quantidade em falta de cada gaveta para o *stock* máximo. A técnica faz então a dispensa e imputação ao serviço e o carro segue para o mesmo por um AO.

Relativamente aos gases medicinais, a distribuição após validação da prescrição é realizada de forma ligeiramente diferente. Para a distribuição de gases líquidos em garrafa é preenchido um impresso próprio entregue nos SFH para posterior registo no sistema informático e atribuição de custo ao serviço requisitante. Uma vez que para os gases líquidos armazenados em cisterna estes últimos procedimentos foram já efectuados antes da distribuição, resta apenas distribuir o produto através da rede hospitalar instalada.

Requisição personalizada

Fora do horário estabelecido com os serviços, podem ser fornecidos os pedidos de medicação urgente para um doente. Esses pedidos são requisitados pelo médico via informática e levantados nos SFH em nº suficiente até à próxima distribuição por um profissional de saúde do serviço, procedendo-se ao seu registo.

3.2. Distribuição a doentes em regime de ambulatório

Os cuidados farmacêuticos centrados no doente têm como objectivo a prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados com os medicamentos (PRM) tanto reais como potenciais e consequente melhoria da qualidade de vida do doente^[1,2].

A distribuição de medicamentos pelos SFH do CHCB em regime de ambulatório segue as directrizes do CA e permite, como o nome indica, que o doente atendido na consulta externa (ou atendido na urgência ou com alta após internamento) faça a terapia gratuita em casa, no seu ambiente familiar sem que disso resulte a diminuição do seguimento farmacoterapêutico, nomeadamente no que diz respeito a doenças crónicas.

Esse seguimento mantém-se com este tipo de distribuição e é importante na medida em que as patologias e terapias em questão necessitam de maior vigilância devido ao seu carácter: possibilidade de toxicidade, reacções adversas graves e exigência da adesão à terapêutica. Além disso, evitam-se riscos e custos associados ao internamento. Esta distribuição resulta também de situações de emergência e do facto de certos medicamentos (de elevado valor económico) só serem comparticipados a 100% se dispensados pelos SFH^[1,2].

A distribuição em regime de ambulatório na Farmácia do CHCB é feita numa sala acessível aos doentes e com acesso exterior aos SFH. Essa sala apresenta condições de conservação dos medicamentos (ex.: temperatura entre 20-22°C, prateleiras, prateleiras frigoríficas, sistema de armazenamento automatizado - Consis, e armário de duas fechaduras para armazenamento de EP), condições de dispensa e de privacidade.

Para que possa levantar a medicação, o doente tem de se apresentar nos SFH com a receita assinada e datada pelo médico onde consta uma vinheta do local de prescrição, a identificação do doente e nº de beneficiário, do médico e serviço, data da próxima consulta, assim como a descrição do medicamento, posologia, forma farmacêutica e quantidade a dispensar^[1,2]. No CHCB tem havido um esforço crescente para que os médicos prescrevam as receitas *on-line*, de forma a minimizar os erros, recursos e tempo despendido.

Com o sistema informático implementado na farmácia do CHCB é possível, mantendo a confidencialidade dos dados, ter acesso aos dados pessoais actualizados de cada doente, seu diagnóstico e perfil farmacoterapêutico, histórias de alergias e outras informações, data da última vez que teve consulta e levantou medicamentos, quais (DCI, lote, posologia, duração do tratamento), em que quantidade, qual o médico que os prescreveu e quem os levantou, assim como a data da próxima consulta, observações anteriores dos farmacêuticos, custos associados à terapêutica e atribuição do centro de custo, farmacêutico responsável pela dispensa, entre outros. Deste modo, o farmacêutico consegue diminuir o tempo entre a prescrição e a dispensa, minimizar a probabilidade de ocorrerem erros associados, fazer o seguimento farmacoterapêutico de cada doente, avaliar a adesão à terapêutica e monitorizar doentes com patologias crónicas e medicamentos de elevado valor económico.

O farmacêutico deve sempre fazer a interpretação e validação da prescrição (incluindo ver se está ou não autorizada) de cada doente e contactar o médico se tiver alguma dúvida ou detectar algum erro^[1,2]. Caso a prescrição tenha sido *on-line*, o farmacêutico deve verificar e completar no sistema informático os seguintes dados associados aos medicamentos levantados: nome e nº de processo do doente, identificação do médico prescriptor, centro de custo, nº de episódio, DCI, dose, forma farmacêutica, lote

e quantidade, data da próxima consulta, quem levantou os medicamentos e outras observações que ache pertinentes. Para prescrições em papel, o farmacêutico tem ainda de nelas registar a DCI, dose, forma farmacêutica, lote, quantidade, nº da prescrição que é atribuída informaticamente e assinatura de quem levantou a medicação.

É obrigação do farmacêutico assegurar a disponibilidade atempada dos medicamentos correctos que o doente necessita, fornecendo-lhos após verificação do prazo e validade e devidamente embalados e identificados. No decurso da dispensa do medicamento ao doente, o farmacêutico deve notificar reacções adversas ao INFARMED em impresso próprio disponível no *site* do mesmo (ver em anexo situação em que tive oportunidade de participar). Ao doente ou prestador de cuidados, o farmacêutico tem a obrigação de fornecer todo o tipo de informações e aconselhamento relevantes relativamente à terapêutica e certificar-se de que o ouvinte entendeu e não tem dúvidas, aumentando deste modo a probabilidade de adesão à terapêutica e do seu uso correcto. De entre essas informações a fornecer ao doente, tanto verbais (método directo e o mais efectivo) como escritas (método indirecto) e em forma de pictogramas, podem incluir-se: via de administração, dose, horário e modo de administração, duração do tratamento, início de acção previsto e como agir se este não surgir, efeitos secundários comuns e interacções, como evitá-los e actuar, técnicas de auto-monitorização da terapêutica, modo de conservação e como agir caso se esqueça de tomar os medicamentos ou tome a mais^[1,2]. Também no sentido de sensibilizar o doente para a adesão à terapêutica, é-lhe fornecido um impresso com o custo da mesma quando esta excede os 300 euros. No caso de ser a primeira vez que o doente faz a terapêutica em causa, a farmácia do CHCB adoptou a boa prática de fornecer ao doente um folheto informativo do medicamento elaborado pelos SFH dado que são muitas as vezes que o doente não leva consigo a embalagem e RCM do mesmo e este último é de leitura morosa e técnica para o doente. Assim, o folheto informativo foi elaborado baseado no RCM e a pensar no doente, reunindo informação sobre o medicamento numa linguagem acessível e que lhe possa ser relevante, nomeadamente modo de administração, reacções adversas, precauções, armazenamento, contacto dos SFH, entre outros. Também está em curso nos SFH do CHCB um projecto inovador com possível implementação a nível nacional e que consiste na elaboração de um cartão virtual individual do doente onde consta a informação clínica, incluindo medicação, do doente. Com ele, o doente pode dar a conhecer a sua situação clínica aos profissionais de saúde em qualquer ponto do território nacional, permitindo deste modo a reconciliação da medicação. Este desafio surgiu do “*The European Network for Patient Safety*” (EUNetPaS) que apresentou em 1999 quatro áreas de actuação, a uma das quais Portugal aderiu: “Boas práticas na área da gestão do risco do medicamento (wp4)”.

Quando a duração da terapia é superior a um mês, a dispensa de medicamentos é feita apenas para um mês, com excepção de alguns contraceptivos que podem ser

dispensadas para 3 meses^[1,2]. No entanto, a CFT dos SHF do CHCB estipulou que determinadas terapias (de baixo valor económico), com duração de terapia superior a um mês, podem ser enviadas por correio para doentes que não tenham como deslocar-se aos SFH e/ou residam a mais de 25 Km. Assim, todas as Segundas-feiras, após verificar os doentes que já precisam novamente de medicação, o farmacêutico encaminha-lhes por correio a mesma para dois meses, mandando também uma carta, se for caso disso, a informar que será a última medicação enviada até novas prescrições.

Todos os dias, o farmacêutico que faz a distribuição em regime de ambulatório deve conferir as prescrições (em formato de papel ou *on-line*) do dia anterior, incluindo nº de prescrição, nome do doente, atribuição do centro de custo, os medicamentos que foram fornecidos, em que quantidades e quais os seus lotes, assim como por quem foram levantados. Certas medicações (facturáveis) são remetidas para facturação para a ACSS (medicamentos de esclerose múltipla e Hepatite C) ou ARS (medicamentos biológicos de outras instituições). Armazenam-se as prescrições em papel em *dossiers* por serviço clínico ou medicamento, separando as fornecidas na totalidade das pendentes. Podem guardar-se as várias vias de uma receita, alertando-se o doente para a destruição das mesmas caso ultrapassem a validade e registando-se o consentimento informado do doente. As não conformidades são registadas e fazem parte de um dos indicadores de qualidade do serviço.

Semanalmente, o farmacêutico procede à contagem dos medicamentos do armazém 20 para fins de controlo de *stock*, constituindo também um dos indicadores de qualidade.

Uma vez que são tratamentos caros, recentes e que necessitam de monitorização, todos os meses é enviado ao INFARMED o registo dos medicamentos biológicos dispensados para a artrite reumatóide, espondilite anquilosante e artrite idiopática juvenil.

Os medicamentos dispensados gratuitamente por este sistema de distribuição encontram-se abrangidos pela legislação (Decreto-Lei nº 118/92^[6]) ou autorizados pelo CA (ex.: hipertensão pulmonar, xaropes, papéis medicamentosos, medicamentos em ensaios clínicos etc.). No primeiro caso estão definidos grupos e subgrupos farmacoterapêuticos que integram os diferentes escalões de comparticipação. Esses grupos só podem ser dispensados se já estiverem incluídos na lista de medicamentos comparticipáveis (publicada anualmente em Diário da República) e englobam: a) factores anti-hemofílicos, antineoplásicos, tuberculostáticos e antilepróticos; b) hormona do crescimento; c) medicamentos para o tratamento da fibrose quística; d) medicamentos para o tratamento de doentes com lúpus, hemofilia ou hemoglobinopatias. Também tem sido publicada legislação para a dispensa de medicamentos de patologias específicas (ex.: insuficiência renal crónica, síndrome da imunodeficiência adquirida, paramiloidose, acromegalia,

esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, etc.). Mediante autorização do CA, os medicamentos para doentes com patologias crónicas e pertencentes a grupos terapêuticos participáveis na totalidade podem ser também dispensados gratuitamente, desde que prescritos na consulta externa do hospital (ou mesmo nos serviços de urgência em caso de necessidade de assegurar a continuidade do tratamento). O Regulamento Geral da Farmácia Hospitalar (Decreto-Lei nº 44 204 de 22 de Fevereiro de 1962 e Decreto-Lei nº 206/2000 de 1 de Setembro^[7]) regula a venda ao público de medicamentos que não são de uso hospitalar.

3.3. Dispensa de medicamentos sujeitos a legislação restritiva

3.3.1. Estupefacientes e psicotrópicos

Cada serviço clínico tem um local específico no *Pyxis* com um número fixo de EP que lhes são mais essenciais. Assim, os movimentos dos EP são registados num livro próprio, em ficha padronizada autocopiativa (Modelo nº 509: Anexo X) para que os SFH possam repôr o *stock*. Esse documento deve ser preenchido com o serviço requerente, a DCI do EP (apenas um princípio activo por anexo), sua forma farmacêutica, dosagem e quantidade, assim como o nome do doente e nº de processo a quem foi administrado, em que quantidade, o nome do enfermeiro que administrou e data da administração^[1,2]. Qualquer dúvida que surja ou erro que detecte, o farmacêutico deve contactar um enfermeiro do serviço para esclarecimento. Após validação do pedido, o farmacêutico regista o lote dos EP a dispensar e faz a imputação informática dos mesmos associada ao serviço clínico requisitante gerando um número de consumo de medicamento que é anotado no original. A identificação do Director do serviço clínico requerente, do farmacêutico que dispensou e de quem levantou o EP deve ser feita no Anexo X quer pela assinatura legível quer pelo número mecanográfico do profissional de saúde e deve ser acompanhada pela data. Podem ainda ser registadas outras observações. O duplicado segue para o serviço clínico com o EP e o original, após conferência no dia seguinte, é guardado nos SFH, assinado pela Directora dos SFH e segue para outros registos que trimestralmente são enviados ao INFARMED.

Existem duas situações especiais no que toca à reposição deste tipo de fármacos. Quando ocorre quebra de ampolas, a requisição de reposição de *stock* deve ser assinada por dois enfermeiros. Também pode acontecer ser necessário uma reconstituição de *stock* com estupefacientes que não fazem parte do *stock* fixo do serviço. Nesse caso, a requisição deve vir identificada como sendo uma reconstituição de *stock* e guarda-se o duplicado junto do registo de *stock* fixo do serviço.

O controlo de *stock* de EP faz-se quer semanalmente nos SFH quer mensalmente nos serviços clínicos, onde se repõe o *stock* para atingir o valor fixo. Nos SFH (armazém 20

e 10), os EP encontram-se armazenados em armário metálico apropriado e com duas fechaduras e a sua contagem é feita pelo farmacêutico, registada e comparada com o *stock* informático pela assistente técnica dos SFH. O controlo do circuito de EP nos serviços clínicos inclui o registo do serviço, do estupefaciente bem como o *stock* definido fixo, o existente, o reposto e o total. Nesta verificação, registam-se ainda os lotes e validades dos EP repostos, e, caso se verifique algum EP com prazo de validade a terminar, é trocado por outro de validade adequada e encaminhado para um serviço clínico que tenha um maior consumo do mesmo. Estes serviços armazenam os EP em *Pyxis*, considerados armazéns avançados dos SFH e que apenas permitem o levantamento e reposição por profissionais de saúde adequados. O registo de não conformidades nestes controlos de *stocks* é um indicador de qualidade e caso se assinala alguma inconformidade, deve proceder-se à análise detalhada dos movimentos desses EP para possível correcção.

3.3.2. Medicamentos derivados do plasma humano

O Despacho n.º 1051/2000, de 14 de Setembro^[8] regula a requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados.

A prescrição de hemoderivados é feita em impresso apropriado (Modelo nº 1804) padronizado e autocopiativo cujo preenchimento deve ser validado pelo farmacêutico, nomeadamente do quadro A que contém a identificação do médico prescriptor e do doente, e do quadro B, que contém informação relativa à requisição: hemoderivado, dose/frequência, duração do tratamento e o diagnóstico/justificação clínica. Após validação e contacto com o médico prescriptor em caso de dúvida ou inconformidade no preenchimento, o farmacêutico procede ao preenchimento do quadro C. Esse quadro diz respeito ao registo de distribuição onde, se deve anotar o nº de prescrição e ano, a denominação do hemoderivado, respectivo lote, quantidade, laboratório de origem, número de certificado de aprovação de lote do INFARMED (excepto produtos recombinantes), assinatura datada e nº mecanográfico de quem cede e de quem levanta o produto. A imputação informática da dispensa é feita e gera-se um nº de consumo de medicamento que é anotado no original.

Quando o doente se encontra em regime de ambulatório, assina e regista a data de levantamento no original da prescrição que é guardada nos SFH na sua totalidade e conferida posteriormente. No caso de o doente estar internado e não estar em regime de ambulatório, esse original é guardado no *dossier* de registo de hemoderivados e o seu preenchimento verificado mensalmente. O duplicado segue juntamente com o hemoderivado (devidamente etiquetado com a identificação do serviço e doente a quem se destina) para o serviço onde o enfermeiro, aquando da administração do fármaco, preenche o quadro D com a denominação do produto administrado, a quantidade, o lote, a data de administração e a sua assinatura.

Os hemoderivados não administrados no prazo de 24 h são devolvidos aos SFH se tiverem sido mantidos em condições de armazenamento adequadas, registrando-se a devolução no quadro D, devidamente assinada e datada pelo enfermeiro. A devolução é imputada informaticamente pelo farmacêutico, registrando no original a quantidade devolvida e o nº de devolução gerado informaticamente.

O preenchimento de tal quadro D no duplicado é verificado posteriormente pelo farmacêutico que se dirige periodicamente ao serviço para encerrar o circuito de hemoderivados.

4. Farmacotecnia

A área destinada à farmacotecnia na farmácia do CHCB foi projectada de forma a produzir preparações farmacêuticas seguras e eficazes em local e condições apropriadas, quer dirigidas a doentes individuais para uso imediato, quer a doentes potenciais (em escala alargada, por lotes, como por exemplo as preparações de formol). Esta área da farmácia compreende os procedimentos desde a rotulagem até às preparações assépticas e subdivide-se em 5 outras áreas, cada uma sob responsabilidade de um farmacêutico competente e abrangidas por um Sistema de Gestão da Qualidade. Deste modo, todo o tipo de procedimentos, preparações e embalamentos está padronizado e tem um registo completo que permite descrever o produto e reconstruir a sua “história”.

4.1. Reconstituição de Fármacos Citotóxicos e Adjuvantes

No que toca à quimioterapia (QT), a farmácia do CHCB dedica cada dia da semana maioritariamente à terapia de um dado serviço clínico: Segunda e Terça-feiras para Oncologia Médica, Quarta-feira para Pneumologia, Quinta-feira para Reumatologia e por fim Sexta-feira direccionada para Hemato-oncologia. Adicionalmente, a Quinta-feira é também dedicada à preparação da terapia de substituição enzimática com alglucosidase alfa para doentes com doença de *Pompe* (tive oportunidade de auxiliar a preparar).

Após a prescrição médica (já maioritariamente *on-line*), a sua validação e preparação da QT inicia-se apenas após uma indicação positiva, por parte de um enfermeiro do serviço clínico, comunicando que o doente se encontra em condições de realizar a terapia. Tal confirmação é baseada, entre outras condições, em análises que o doente realiza no próprio dia do tratamento e regista-se a hora em que ocorre para posterior cálculo do tempo de preparação e entrega de citotóxicos (deve ser inferior a 2 horas). Assim, os fármacos do esquema de QT de cada um dos doentes podem ser registados e preparados para o dia, conseguindo-se deste modo conciliar a sua quantidade inicial e dos remanescentes sem que haja desperdício. O sistema informático permite visualizar o protocolo (baseado em *guidelines* internacionais) aprovado pelo médico prescriptor, possibilitando assim a validação do mesmo, nomeadamente o ciclo de QT que o doente vai fazer e dia do mesmo (confirmado também nos registos em papel do perfil farmacoterapêutico), a dose segundo as características do doente (calculada através de fórmulas estipuladas em *guidelines*), e a estabilidade (pós-abertura, pós-reconstituição e pós diluição) dos citotóxicos e soluções de reconstituição e diluição a administrar. Uma importante particularidade da emissão do formulário pelo sistema informático prende-se com o facto de este realçar os citotóxicos e pré-medicação que o doente faz e não faz em cada dia do ciclo, o que minimiza o erro associado. Este também é diminuído devido à

possibilidade da impressão dos rótulos que devem acompanhar os citotóxicos e das etiquetas que devem acompanhar a pré-medicação. A informação de tais rótulos também deve ser validada, devendo conter a composição, data e hora da preparação, rúbrica do farmacêutico operador assim como o realce com fundo vermelho da palavra “citotóxico”. Antes da preparação do citotóxico, toda a informação precedente relacionada com o mesmo deve ser novamente confirmada. Depois de preparados, os citotóxicos e restante QT são devidamente rotulados e embalados, (se necessário, etiquetar com indicação de guardar no frigorífico e colocar em sacos térmicos refrigerados) anexando-se a eles um duplicado do protocolo de QT do doente. A QT segue em caixas herméticas devidamente identificadas para um enfermeiro do serviço, a quem se solicita que assine a recepção e registre o serviço e hora em que a mesma foi feita. Estes dados são acrescentados aos inicialmente recolhidos na farmácia e calcula-se então o tempo de entrega da terapia que faz parte dos indicadores de qualidade.

Em caso de haver remanescentes de citotóxicos após a preparação e passíveis de serem reutilizados (com validade e estabilidade adequada), é feito o seu registo indicando a data de abertura, validade e condições de conservação e é armazenado em contentor próprio nas condições ideais.

Segurança:

Nas áreas da farmácia hospitalar onde existem citotóxicos (recepção de encomendas, armazém 10 e sala de citotóxicos) existe um *kit* para agir em caso de derrame dos mesmos. Esse *kit* é dotado de um conjunto de equipamentos e utensílios necessários (vestuário e instrumentos), de forma a minimizar e eliminar ao máximo a contaminação do pessoal e do espaço com citotóxicos. Para que este procedimento origine bons resultados, os profissionais de saúde e auxiliares têm acções de formação (uma das quais se proporcionou neste estágio) no sentido de saber como actuar. No entanto, algumas indústrias já desenvolveram o inovador sistema *Onco Tane* (revestimento do frasco de armazenamento com uma película isolante de plástico) ou uma protecção com uma embalagem plástica exterior que permitem aumentar a segurança no manuseamento e manipulação dos citotóxicos, uma vez que impedem o rápido alastramento de um derrame no caso do frasco de armazenamento se partir.

No que toca à segurança durante a preparação de QT, há ainda a referir a utilização de uma técnica apropriada, de sistemas *luer-lock* e *mini-spikes* (evitam o uso de agulhas) e de seringas com capacidade superior ao volume necessário. Além disso, as condições das salas de preparação de citotóxicos são específicas e normalizadas para maior segurança e esterilidade (encontram-se resumidas na Tabela 1 do anexo 1).

No que toca à separação de lixos e seu tratamento, estes podem dividir-se em 4 grupos: resíduos não perigosos divididos nos grupos I (ex.: embalagens e invólucros comuns) e II (ex.: material de protecção individual, embalagens vazias de medicamentos

ou de outros produtos de uso clínico com excepção dos incluídos no grupo III e IV) e que são colocados em saco preto; e resíduos perigosos divididos nos grupos III (de risco biológico, colocados em sacos brancos) e IV que são colocados em sacos vermelhos (ex.: produtos químicos e fármacos rejeitados quando não sujeitos a legislação específica, citostáticos e todo o material usado na sua manipulação) ou na *biobox* amarela (ex.: materiais cortantes e perfurantes).

4.2. Nutrição parentérica e outros manipulados estéreis

A NP define-se pela administração endovenosa de macro e micronutrientes por via periférica ou central. A sua preparação na farmácia do CHCB (proporcionou-se a realização de 14 neste estágio) é efectuada a partir de soluções padronizadas, o que apresenta tanto vantagens económicas e de segurança, como desvantagens (não é possível personalizar tanto as bolsas de NP, pelo que são maioritariamente dirigidas a adultos). Entre as bolsas de NP usadas actualmente na farmácia do CHCB encontram-se as de administração periférica (1206 mL com 6,2 g de azoto e cuja osmolaridade não pode ultrapassar os 800 a 900 mOsm/L) e as de administração central (1477 mL ou 1970 mL com 12 g e 16 g de azoto, respectivamente).

Antes de iniciar a preparação da bolsa, o farmacêutico valida a prescrição médica, conferindo o doente para quem se dirige, o nº do processo, serviço clínico, o tipo de bolsa, a adictivação e o débito de perfusão (se permite a nutrição durante o tempo desejado). As prescrições de bolsas devem ser introduzidas no sistema informático, procedimento esse que os farmacêuticos têm vindo a tentar informatizar automaticamente. Ainda antes de iniciar a manipulação, as bolsas e aditivos devem ser registados e preparados.

Cada bolsa está tricompartimentada com soluções de aminoácidos, glucose e lípidos. Na preparação da bolsa, esses compartimentos devem ser reconstituídos (lípidos em último lugar) e posteriormente procede-se à adictivação ordenada dos oligoelementos e electrólitos (prestando-se atenção aos valores máximos tabelados e tendo em conta, quando aplicável, os iões comuns), seguida das multivitaminas e finalmente alanina/glutamina (auxilia na prevenção e tratamento de úlceras de pressão). Essa adictivação deve ser individualizada conforme a situação clínica e peso do doente, tendo-se particular atenção ao teor calórico, de azoto e ao volume hídrico necessários. No final da preparação e rotulagem da bolsa o farmacêutico faz o controlo de qualidade da mesma analisando e registando: a integridade física da embalagem, a ausência de partículas, de precipitação e de separação de fases; pode ainda anotar observações e deve enviar semanalmente uma amostra para controlo microbiológico. O controlo de qualidade também passa pela validação dos rótulos, cuja impressão é permitida pelo sistema informático minimizando a possibilidade de erro associado. A informação constante dos rótulos inclui: nome do doente e número de processo, serviço clínico, cama, ritmo de perfusão, estabilidade, validade, componentes e suas quantidades, data e hora da

preparação, rúbrica do farmacêutico operador bem como o realce com fundo vermelho da via de administração. Após reconstituição, as bolsas apresentam uma estabilidade de 6 dias entre 2 - 8 °C e de 24 h à temperatura ambiente, bem inferior à de bolsas não reconstituídas: dois anos. Devido a esse prazo de estabilidade após a reconstituição, as bolsas enviadas para os serviços e que acabam por alguma razão por não ser usadas, podem ser devolvidas aos SFH (emitindo-se informaticamente um nº de devolução), que procede ao seu controlo de qualidade. Caso este se encontre em conformidade, a bolsa pode ser distribuída a outro doente (registo anexado ao primeiro) levando assim a uma racionalização de recursos (incluindo económicos). Tal intervenção deve ser registada informaticamente na área de intervenções farmacêuticas, bem como qualquer outra intervenção ou informação fornecida.

As bolsas seguem para os serviços clínicos devidamente identificadas por dose unitária. Durante a NP o doente deve ser monitorizado relativamente à glicose sérica, níveis de electrólitos, balanço hídrico, equilíbrio ácido-base e enzimas hepáticas.

As condições das salas de preparação de estéreis são específicas e normalizadas para maior segurança e esterilidade (encontram-se resumidas na Tabela 1 do anexo 1)^[1,2].

4.3. Manipulados não estéreis

A sala de preparação de manipulados não estéreis é interdita a pessoas estranhas ao serviço e deve estar sinalizada para impedimento de entrada na mesma durante os períodos de manipulação de forma a não haver maior risco de contaminação. Para minimizar contaminações cruzadas, o material de manipulação encontra-se dividido em duas áreas de lavagem, secagem (na estufa) e armazenamento: material para manipulados de uso externo e de uso interno^[1,2].

O laboratório está equipado com duas balanças, uma delas semi-analítica (resolução de 2 casas decimais) e outra analítica (resolução de 4 casas decimais e para pesagens inferiores a 10 gramas). A validação dessas balanças é feita anualmente como indicado pelas normas ISO 9001:2008. No entanto, a farmácia do CHCB adoptou um controlo mensal adicional, em que faz uma estimativa da precisão e exactidão das balanças usando massas padrão validadas exteriormente.

Nesta área da farmacotecnia da farmácia do CHCB já se informatizaram as informações relevantes, excepto o que diz respeito aos papéis medicamentosos. Após a recepção do pedido do manipulado, a guia de produção com o procedimento a realizar na manipulação (segundo as Farmacopeias e Boas Práticas de Fabrico de Manipulados) é gerada, registada e impressa juntamente com o rótulo e já com o cálculo automático da quantidade de matéria-prima a usar consoante a quantidade/volume final necessário. No entanto, este último deve ter em conta a validade do produto final e possíveis desperdícios; os cálculos e quantidades realmente pesadas devem ser validados. A guia de produção contém ainda outros dados que também têm de ser verificados, como: nome do doente e médico prescriptor, serviço clínico, designação do manipulado, posologia,

matérias-primas, origem, lotes, prazos de validade, apresentação, certificados, movimentação de *stock* (armazém, lote e prazo de validade), embalagem de acondicionamento e controlo de qualidade (características organolépticas, aspecto, pH, etc.). As matérias-primas e recipientes utilizados devem ter sido adquiridos, armazenados e usados conforme a finalidade e de acordo com especificações estabelecidas, nomeadamente as exigências das Farmacopeias. O controlo de qualidade passa igualmente pela validação dos rótulos, cuja impressão também é permitida pelo sistema informático minimizando mais uma vez a possibilidade de erro associado. As informações constantes dos rótulos incluem: nome do manipulado, constituintes e suas quantidades, via de administração, posologia, nome do prescriptor e do doente, morada, serviço clínico, lote/guia, data de preparação, validade (a mais baixa das matérias-primas), conservação e observações^[1,2]. De modo a diminuir ainda mais os erros na administração do manipulado e aumentar a segurança, são ainda colados no recipiente do mesmo autocolantes com as iniciais do nome do manipulado, indicativos do nível de toxicidade, outra sinaléptica e, se for o caso, a indicação de uso externo sob fundo vermelho.

Um maior grau de assepsia na técnica de manipulação é conseguido com a desinfecção prévia da bancada e das mãos, assim como com o uso de luvas, touca, máscara e bata. A elaboração de formulações em farmácia hospitalar é regulada pelos Decreto-Lei nº 90/2004, de 20 de Abril^[9], e 95/2004 de 22 de Abril^[10], assim como pela Portaria nº 594/2004 de 2 de Junho^[11].

O lote, validade e quantidade dos produtos transferidos para o armazém 13 bem como os usados são introduzidos informaticamente tanto para gestão de *stock* como para rastreabilidade.

No final, dá-se saída no sistema informático da QT, manipulados estéreis e não estéreis, ficando com o registo em papel da sua preparação e cópia do rótulo no caso das bolsas de NP e manipulados não estéreis. Há ainda um registo informático das preparações não estéreis para estatística. O registo dos perfis farmacoterapêutico é guardado durante 1 a 5 anos (activo e semi-activo, respectivamente) e o de matérias-primas e boletins de análise de manipulados durante 1 a 3 anos (activo e semi-activo, respectivamente).

4.4. Reembalagem

A farmácia do CHCB é equipada com um aparelho denominado FDS (*Fast Dispensing System*) que permite a reembalagem automática de formas orais sólidas, e tem por objectivo principal otimizar a distribuição de medicamentos por dose individual diária unitária. Essa optimização passa pela garantia de segurança e qualidade do medicamento, pela redução dos riscos de contaminação, de erros e do tempo de enfermagem na preparação do medicamento, assim como por uma maior economia. No seu interior, o FDS é constituído por várias cassetes, cada uma delas associada apenas a um medicamento de

uma dada marca comercial. O farmacêutico é responsável pela validação do inventário/carregamento do FDS, nomeadamente: nº da cassette, activação, lote e validade da mesma, nome do medicamento, distribuidor, lote do fabricante, validade e quantidade do mesmo, número de comprimidos, acção e identificação da pessoa que recarregou a cassette. No caso de necessidade de fraccionamento das formas orais sólidas, este é realizado manualmente e os medicamentos seguem para reembalamento na máquina semi-automática.

As prescrições de formas orais sólidas para distribuição em ambulatório ou dose unitária que necessitem de reembalagem são transcritas para o sistema informático, seguindo depois para a máquina semi-automática de reembalagem ou para o FDS, consoante seja preciso ou não, respectivamente, fraccionamento dos medicamentos. O FDS emite umas “mangas” com os medicamentos reembalados ordenadamente por serviço e número de cama do doente ou por lote. Cada medicamento reembalado deve conter a denominação DCI, a dosagem, o lote e a validade, que segundo as Boas Práticas passa a ser de 6 meses após reembalamento, nunca podendo ser superior à validade inicial remanescente. O farmacêutico é responsável pela validação dessas “mangas”, competindo-lhe conferir a informação de cada embalagem e a quantidade que cada uma contém efectivamente, bem como o nº da cassette, o fabricante e o lote e data do mesmo^[1,2].

4.5. Produção de água purificada

Conforme a aplicação para uso interno ou externo, é usada água bidestilada purificada ou água purificada na farmácia do CHCB, respectivamente. No que diz respeito à preparação de água purificada na farmácia (segundo a Farmacopeia e diariamente consoante as necessidades), esta deve ser rotulada e registada e recorre-se a um purificador cuja bateria e qualidade da água (condição da resina) deve ser previamente verificada^[1,2].

5. Informação e intervenções farmacêuticas

O trabalho de um farmacêutico hospitalar é um forte exemplo de trabalho em equipa, não só dentro dos SFH mas estendendo-se também à restante equipa hospitalar. Assim, pode dar-se o caso de os profissionais de saúde da unidade hospitalar requisitarem ao farmacêutico informação acerca de medicamentos, dispositivos médicos ou outros produtos farmacêuticos. Após pesquisa crítica da informação solicitada em fontes adequadas e actualizadas, o farmacêutico fornece o mais rápido possível uma resposta compreensível e completa ao profissional de saúde (informação passiva), preferencialmente em suporte de papel e com bibliografia^[1,2]. Essa cedência é registada no sistema informático (com identificação do requisitante e fornecedor) juntamente com a bibliografia consultada e constitui um indicador de qualidade.

Ainda no que toca ao fornecimento de informação, os SFH do CHCB disponibilizam na intranet um conjunto de informações (elaborado pelos farmacêuticos) que julguem ser importante aos variados profissionais de saúde (informação activa). A título de exemplo conta-se a informação de novos medicamentos ou efeitos adversos, interações medicamentosas, formas de economizar com os medicamentos, entre outras.

A informação cedida pelo farmacêutico também passa pela cooperação na provisão de informação às comissões hospitalares, elaboração de protocolos, artigos científicos e *posters*, participação em comunicações orais, formação de actuais ou futuros profissionais de saúde, fornecimento de informação ao doente (ver distribuição em regime de ambulatório), entre outros.

No que toca às intervenções farmacêuticas, devem ser registadas no sistema informático e englobam qualquer acção realizada pelo farmacêutico no sentido de economizar, aumentar a segurança, formar, entre outras.

6. Outras actividades do farmacêutico

6.1. Farmacovigilância

Os farmacêuticos, como profissionais de saúde que são, fazem parte do Sistema Nacional de Farmacovigilância e com ele colaboram. Como tal, têm a obrigação de monitorizar e notificar adequadamente ao Centro Nacional de Farmacovigilância do INFARMED ou ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) reacções adversas a produtos farmacêuticos (ver Figuras 1 e 2 no anexo 1 que exemplificam uma situação que se proporcionou no estágio)^[1,2]. Essa notificação é feita em impresso próprio disponível no *site* do INFARMED e compreende um conjunto de informações anónimas. O original de tal impresso segue para o INFARMED e uma cópia é enviada para a CFT.

A farmácia do CHCB pratica correctamente tanto Farmacovigilância passiva, em que notifica reacções adversas expostas pelo doente, como activa, em que o farmacêutico investiga possíveis reacções adversas que o doente possa desenvolver. Este último tipo de Farmacovigilância é feito através do despiste de factores que possam favorecer o aparecimento de tais efeitos e pode ser aplicado quer através de pesquisa bibliográfica ou dos perfis farmacoterapêuticos de cada doente, quer através das visitas clínicas aos serviços do hospital e conseqüente sensibilização dos médicos, quer através da monitorização da duração de antibioterapia. Quando a antibioterapia excede os 7 dias para um doente, o farmacêutico dirige-se ao médico prescritor para o alertar, assim como também o avisa para a possibilidade de passar de azitromicina endovenosa para *per os* (vantagem económica e de segurança) após o terceiro dia de tratamento caso o tracto gastrointestinal esteja funcionando.

6.2. Participação do farmacêutico nos Ensaios Clínicos

Para introdução de um novo ensaio clínico nos SFH é realizada inicialmente uma reunião com o promotor do mesmo. É assim fornecida toda a documentação (ex.: autorizações para o estudo, consentimento informado, protocolo) e informação importante para a participação no ensaio dos dois farmacêuticos afectos ao mesmo. Todos os documentos e registos (incluindo resumo e diário do ensaio clínico elaborados pelos farmacêuticos) são armazenados em armário próprio e os restantes farmacêuticos dos SFH mantidos regularmente a par do estudo para que possam actuar em casos de emergência.

A recepção de amostras enviadas pelo promotor para ensaios clínicos nos SFH só pode ser feita por um dos farmacêuticos responsáveis segundo estipulado em protocolo e após autorização da CA. Uma vez feito o seu registo de recepção, dever-se-á confirmar no termohigrómetro as condições ambientais (nomeadamente temperatura e humidade) a que

estiveram sujeitas durante o transporte. No caso de as condições ideais se terem confirmado, procede-se então ao armazenamento das amostras devidamente identificadas, em armário próprio para medicamentos de ensaios clínicos. Esse armário encontra-se fechado, dividido por ensaio clínico e sob as condições ambientais ideais estipuladas pelo fabricante, sendo estas registadas também por um termohigrómetro. Se não tiverem estado nas condições ideais, o farmacêutico deve contactar o promotor no sentido de saber como proceder e guardá-las identificadas em quarentena no mesmo armário das restantes.

Na consulta, o médico analisa o perfil clínico do doente e determina se este é ou não um bom candidato ao ensaio clínico em estudo. Se o for, apresenta-lhe a proposta de participação no ensaio clínico e pede-lhe o consentimento informado. Caso este seja positivo, a prescrição dos medicamentos deve fazer-se em impresso próprio e de forma personalizada.

No acto da dispensa em gabinete próprio, o farmacêutico deve validar a prescrição observando se se encontra de acordo com o protocolo do estudo, designadamente: assinatura do prescriptor, conformidade do doente com o código de randomização previsto, nome do medicamento e sua via de administração, dose, posologia e quantidade a administrar até à próxima visita. Em caso de dúvida durante a validação deve contactar o prescriptor. O farmacêutico também tem obrigação de fornecer ao doente qualquer tipo de informação relevante relativamente ao medicamento. De forma a controlar a adesão à terapêutica, regista-se quer o nº de comprimidos dispensados quer o nº devolvido. Assim, ao doente é-lhe pedido que na próxima visita aos SFH traga todos os medicamentos e suas embalagens/*blisters*, inclusive as vazias para propósitos de contabilização e avaliação da adesão à terapêutica. Estes medicamentos e suas embalagens trazidos do domicílio dos doentes são registados num *dossier* e armazenados com identificação do ensaio em armário próprio (já sem controlo de condições ambientais) para posterior levantamento, contagem e destruição pelo promotor.

Os SFH devem ter registada a seguinte informação: documentos da aprovação e conclusão do estudo clínico, registo da recepção e condições de armazenamento das amostras, prescrições médicas, protocolo do ensaio e/ou resumo deste, registo da medicação dispensada e devolvida. Esses registos devem ser armazenados por 15 anos após o final do ensaio clínico^[1,2].

Assim, no que respeita aos ensaios clínicos, o farmacêutico deve certificar que as amostras tenham uma boa distribuição e controlo, assim como deve garantir um correcto consentimento informado e acompanhamento do ensaio em si^[1,2].

6.3. Farmacocinética clínica

A farmacocinética clínica pratica-se na farmácia do CHCB e inicia-se após um pedido de monitorização por parte do médico ou proposta pelo farmacêutico. Ela permite ao farmacêutico hospitalar especialista avaliar a evolução das concentrações séricas de determinados fármacos ao longo do tempo, principalmente aqueles de janela terapêutica estreita (ex.: gentamicina e vancomicina). Depois de interpretados esses níveis séricos é possível administrar-se o fármaco mais correctamente, isto é, mais individualizadamente ao doente, pois sabe-se a dose de fármaco necessária de forma a atingir determinada concentração no local de acção para aquele doente^[1,2]. Os parâmetros farmacocinéticos (volume de distribuição, constante de eliminação, tempo de meia vida e concentrações no estado estacionário) são calculados informaticamente com base nos níveis séricos, monitorizados ao longo da terapêutica e registados em impresso próprio com os dados do doente, incluindo diagnóstico, idade, peso, altura, posologia, via e frequência de administração, a data de início da terapêutica, da última administração e da colheita. O conjunto destes dados permite, após correctamente interpretados, sugerir uma posologia personalizada, com menor risco de sobre ou subdosagem. Consegue-se deste modo uma maior eficácia e menor probabilidade de efeitos adversos.

6.4. Farmácia clínica

A farmácia clínica tem por base uma intervenção farmacêutica focada no doente, objectivando aumentar a eficácia e segurança da terapia. O seu aparecimento pôs de lado a farmácia hospitalar que se dedicava exclusivamente ao fabrico e dispensa de medicamentos. A prática da farmácia clínica é atingida quando o farmacêutico faz parte da equipa clínica que acompanha o doente e a ela presta apoio. As boas práticas aconselham como rácio para a farmácia clínica um farmacêutico por serviço de internamento ou por 60 camas^[1,2]. Assim, a farmácia do CHCB tem um farmacêutico por serviço de internamento que participa na visita clínica ao serviço. Essas visitas são realizadas por uma equipa multidisciplinar, envolvendo médicos, enfermeiros, farmacêuticos, psicólogos, assistentes sociais, entre outros, consoante as necessidades de profissionais de saúde do serviço. Nelas é discutida e avaliada a história clínica de cada doente internado, inclusivamente o estado de nutrição.

O farmacêutico também tem como funções a monitorização dos níveis séricos de fármacos e da antibioterapia, inclusive a de uso restrito, bem como a incentivação do uso do guia farmacoterapêutico hospitalar, a elaboração de *guidelines* e protocolos e o fornecimento de informação.

6.5. Informação e Documentação

Para além de toda a participação nas áreas acima descritas, o estágio proporcionou o desenvolvimento de alguns trabalhos: levantamento de informação relativamente à conversão de mililitros em gotas nas soluções orais existentes no CHCB; elaboração de dois folhetos informativos e revisão de outros três; elaboração de quadros resumo de cinco medicamentos pediátricos e da reconstituição de um novo citotóxico. E uma vez que as Ciências Farmacêuticas devem ser uma área em que a formação contínua é imperativa, também fizeram parte da formação no decurso deste estágio duas sessões clínicas subordinadas aos temas cardiologia e farmácia: reconciliação da medicação, bem como uma formação sobre “Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos”.

6.6. Comissões técnicas

As comissões técnicas de participação obrigatória para o farmacêutico hospitalar existem no CHCB e são a CFT (Decreto regulamentar nº 3/88^[12]), a comissão de controlo de infecção hospitalar (manual Programa Nacional de prevenção e controlo da infecção) e a comissão de ética.

A CFT é considerada um órgão de apoio técnico aos órgãos de administração, pronunciando-se por iniciativa própria ou a pedido sobre as matérias que forem da sua competência com o objectivo de orientar e educar. No entanto, é a direcção clínica e administração que tomam a decisão final. Esta comissão é presidida pelo director clínico do hospital ou por um adjunto e é constituída por médicos (os mais respeitados e com mais conhecimentos) e farmacêuticos (com mais de 5 anos de experiência) em regime de paridade num máximo de seis membros (Despacho nº 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003^[13]).

A comissão de controlo de infecção hospitalar é importante na medida em que, apesar do crescente conhecimento científico levar a novas terapêuticas e tecnologias, persistem problemas de elevada relevância a nível nacional (Despacho Ministerial nº 14178/2007^[14]) de forma a estipular estratégias e políticas para o uso racional de antibióticos diminuir o impacto clínico, ambiental e económico.

A comissão de ética é constituída por uma equipa multidisciplinar (incluindo não só profissionais de saúde) e reúne trimestralmente ou sempre que convocada pelo seu presidente. A ela compete, entre outros, apreciar e decidir com confidencialidade sobre práticas indevidas, propondo acções correctivas consideradas adequadas sempre tendo em vista a protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar do ser humano.

Apesar de não obrigatórias, o farmacêutico tem competências para integrar outras comissões do CHCB: comissão de humanização e qualidade de serviços; comissão técnica de certificação da interrupção voluntária da gravidez; comissão mista CHCB/UBI; comissão de enfermagem; conselho dos TDTs; comissão do internato médico.

7. Conclusão

O farmacêutico hospitalar representa uma pequena porção das actividades farmacêuticas, chamando até si a responsabilidade pela qualidade, eficácia e segurança do medicamento dentro das unidades hospitalares.

Este estágio curricular facultou a possibilidade de seguir de perto a realidade do trabalho de um farmacêutico hospitalar, assim como a evolução, quer a nível pessoal quer profissional, nestes SFH de elevada qualidade e competência. Em jeito de conclusão, os objectivos propostos com este estágio foram alcançados.

8. Bibliografia

1. Conselho Executivo do Plano de Reestruturação da Farmácia Hospitalar: Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, Pinheiro E. Manual da Farmácia Hospitalar. INFARMED, 2005.
2. Parra A, Melo B. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 1999.
3. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Estatuto do Medicamento.
4. Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de Março. Regulamento sobre Autorizações de Utilização Especial e Excepcional de Medicamentos.
5. Despacho conjunto dos Gabinetes dos Secretários de Estado Adjunto do Ministro de Saúde e da Saúde, de 30 de Dezembro de 1991: D.R. n.º 23, 2ª série de 28 de Janeiro de 1992.
6. Decreto-Lei n.º 118/92, de 25 de Junho. Regime de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos.
7. Decreto-Lei n.º 44 204, de 22 de Fevereiro de 1962: Regulamento geral da Farmácia hospitalar.
8. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. Registo de medicamentos derivados de plasma.
9. Decreto-Lei n.º 90/2004, de 20 de Abril: Altera os Decretos-Leis n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, que regula a autorização de introdução no mercado, o fabrico, a comercialização e a comparticipação de medicamentos de uso humano, e 118/92, de 25 de Junho, que estabelece o regime de comparticipação no preço dos medicamentos.
10. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril: Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.
11. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho: Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.
12. Decreto regulamentar n.º 3/88, de 22 de Janeiro. Introduce alterações substanciais no domínio dos órgãos e do funcionamento global do hospital, bem como quanto à estrutura dos serviços.
13. Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003: Regulamenta as comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do sector público administrativo (SPA) integrados na rede de prestação de cuidados de saúde referidos na alínea a) do n.º 1 do artigo 2.º do regime jurídico da gestão hospitalar, aprovado pela Lei n.º 27/2002, de 8 de Novembro.
14. Despacho Ministerial n.º 14178/2007, de 4 de Julho: Criação da rede nacional de registo de IACS.

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária: Farmácia Pedroso, Covilhã

1. Introdução

A farmácia comunitária (FC) é um estabelecimento de saúde de interesse público que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde com a maior qualidade possível. O seu objectivo principal é a cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos do seu uso e que permitam a avaliação dos resultados clínicos dos medicamentos de forma a reduzir a elevada morbi-mortalidade associada aos medicamentos. No entanto, para que tal objectivo seja alcançado, há um conjunto de condicionantes a cumprir, dos quais são exemplo: instalações da unidade de saúde adequadas, sistema informático apto a gerir a informação dos medicamentos e doentes, assim como uma equipa de farmacêuticos e outros capaz de prestar os cuidados de saúde com respeito e responsabilidade pelo utente. O espírito do conceito de cuidados farmacêuticos é reflectido pela integração e articulação de todos os serviços, funções e responsabilidades do farmacêutico centrado no seu doente^[1].

O farmacêutico é o último profissional de saúde a ter contacto com o doente antes de este tomar a medicação prescrita pelo médico. Contudo, não são raras as vezes em que o doente procura em primeiro lugar o aconselhamento farmacêutico, não só por ter uma maior acessibilidade, como também por manter uma maior proximidade e às vezes uma maior confiança com esse profissional. Como tal, o farmacêutico deve possuir conhecimentos teóricos e práticos actualizados, fundamentais para o correcto desempenho das suas funções e responsabilidades, bem como para a superação dos variados tipos de desafios a que diariamente é sujeito. ^[1]

Este estágio na Farmácia Pedroso (FP), proporcionou conhecer não só a organização e legislação da FC, como também participar nas diversas actividades da mesma, conforme descrito ao longo deste relatório.

2. Organização da Farmácia Comunitária

2.1. Instalações gerais

A FP foi fundada em 1893 e encontra-se instalada no centro da cidade (actualmente em instalações provisórias) com acessibilidade a todos os potenciais utentes. É facilmente visível e identificável por um letreiro com a inscrição “Farmácia Pedroso” e o símbolo “cruz verde”.

No lado exterior, pode observar-se o nome da farmácia e seu director técnico (DT), informação do horário de funcionamento, das farmácias do município (incluindo localização) em regime de serviço permanente, e ainda duas montras dirigidas aos transeuntes para lhes expor alguns produtos de interesse da farmácia. A porta de entrada exhibe também um postigo de atendimento destinado a proteger o farmacêutico durante o serviço nocturno.

No lado interior acessível ao público, a FP tem, também, exposto o nome e DT da farmácia e apresenta um ambiente propício à conservação dos produtos farmacêuticos ali expostos (temperatura e humidade), ao tempo de espera, ao atendimento e comunicação com os utentes (*hall* de espera, cadeiras, ventilação, iluminação e limpeza). No *hall* de espera, o utente pode livremente fazer a sua pesagem numa balança apropriada e ainda observar alguns produtos expostos (ex.: sapatos ortopédicos e dermocosméticos). Do lado posterior do balcão de atendimento, apresentam-se prateleiras com outros produtos farmacêuticos (ex.: produtos para emagrecimento, dermocosméticos, produtos destinados a grávidas, recém-nascidos e bebés, entre outros). Uma sala anexa de consulta farmacêutica permite maior privacidade para um diálogo mais confidencial com o utente e prestação de determinados serviços farmacêuticos (SF) e de enfermagem. Esta sala está equipada com uma marquesa, uma mesa, cadeiras e uma prateleira com equipamentos e utensílios necessários à administração de injectáveis (por uma enfermeira) e prestação de SF. Estes últimos estão divulgados de forma visível com o respectivo custo.

A área mais interior da FP (não acessível aos utentes) é constituída por:

- Espaço de gestão de encomendas (um computador, um *modem*, um telefone, um fax e uma secretária);
- Espaço de armazenamento (sistema de gavetas, prateleiras, frigorífico);
- Laboratório de manipulados (bancadas de superfícies lisas, balança digital, Topitec, material de laboratório, prateleiras com reagentes, farmacopeia, formulário galénico e documentação relativa a manipulados);
- Sala de repouso para os dias de serviço nocturno;

- Escritório;
- Vestiário;
- Instalações sanitárias.

O DT deve garantir que a farmácia possui todo o equipamento necessário às suas actividades, que está em bom estado de funcionamento e segue um plano de manutenção de acordo com a legislação vigente^[1].

2.2. Recursos Humanos

O quadro de pessoal da FP é constituído por uma equipa em que cada elemento apresenta aptidões e competências para as tarefas que desempenha e cujas funções e responsabilidades estão bem definidas para posteriores detecções, correcções e prevenções de erros. Deste modo, o trabalho em equipa resulta num serviço de qualidade reconhecido pelos utentes da FP. O quadro de pessoal da FP é constituído por um proprietário e DT, uma farmacêutica adjunta, 1 farmacêutica, três técnicos de farmácia, dois caixeiros, uma técnica informática e uma servente de limpeza:

Segundo o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, compete ao DT ^[2]:

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

O DT pode ser coadjuvado por farmacêuticos e por pessoal devidamente habilitado, sob a sua direcção e responsabilidade. Compete ao farmacêutico-adjunto coadjuvar o DT

no exercício das suas funções e substituí-lo nas suas ausências e impedimentos, quando tal lhe for expressamente determinado^[3].

Segundo o Código Deontológico da OF, no exercício da sua actividade na farmácia comunitária, o farmacêutico deve: a) colaborar com todos os profissionais de saúde, promovendo junto deles e do doente a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos; b) assegurar-se que, na dispensa do medicamento, o doente recebe informação correcta sobre a sua utilização; c) dispensar ao doente o medicamento em cumprimento da prescrição médica ou exercer a escolha que os seus conhecimentos permitem e que melhor satisfaça as relações benefício/risco e benefício/custo; d) assegurar, em todas as situações, a máxima qualidade dos serviços que presta, de harmonia com as boas práticas de farmácia^[4].

2.3. Legislação

A profissão farmacêutica é regida por normas deontológicas e jurídicas. O código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (OF), aprovado em 1998, estabelece normas de conduta e funciona como uma referência para o raciocínio ético. Deste modo, visa a regulação geral das boas práticas da profissão e a defesa de interesses do grupo profissional. O regime jurídico das FCs é descrito no decreto-lei n.º 307/2007^[2], de 31 de Agosto e estabelece o enquadramento legal do sector. A OF e o INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde) são os órgãos que dirigem os aspectos relacionados com o correcto exercício farmacêutico. A OF é uma associação pública que abrange e representa os licenciados em Farmácia ou em Ciências Farmacêuticas que exercem a profissão farmacêutica ou praticam actos próprios desta profissão em território nacional^[5]. Já o INFARMED, é a autoridade competente do Ministério da Saúde com atribuições nos domínios da avaliação, autorização, disciplina, inspecção e controlo de produção, distribuição, comercialização e utilização de medicamentos de uso humano, incluindo os medicamentos à base de plantas e homeopáticos, e de produtos de saúde (que incluem produtos cosméticos e de higiene corporal, dispositivos médicos e dispositivos médicos para diagnóstico in vitro) em Portugal^[6].

2.4. Aplicação informática

A actividade farmacêutica foi bastante facilitada com a chegada e implementação dos recursos informáticos à farmácia. Eles auxiliam o profissional quer nos aspectos burocráticos, técnico-científicos e de gestão, quer na rentabilização do tempo gasto nas actividades diárias. Para isso, carecem de constante monitorização e actualização. A FP trabalha com o *software* SIFARMA 2000, da Associação Nacional de Farmácias (ANF). Ele permite efectuar atendimentos, realizar encomendas, conhecer e executar o processo de facturação, realizar funções de controlo, entre outros. A FP é dotada de um computador central que comunica com os outros computadores da farmácia (atendimento e gestão de

encomendas) por meio de intranet. Deste modo, ele permite realizar uma cópia de segurança diária das actividades realizadas.

3. Informação e Documentação Científica

Uma vez que a entrada no mercado de novas substâncias terapêuticas ou mesmo de medicamentos “*me too*” é hoje em dia uma constante, e tendo em conta que o farmacêutico é o profissional do medicamento e a quem o utente recorre a maior parte das vezes para aconselhamento, a farmácia deve dispor de fontes de informação científica fidedignas sobre medicamentos. Deste modo, a FP possui, além do *software* SIFARMA 2000 que disponibiliza informação científica do medicamento, uma biblioteca em contínua actualização e organização que permite a consulta rápida da informação necessária para a prestação de um correcto atendimento e conseqüente uso racional do medicamento com minimização de problemas relacionados com os medicamentos (PRM). Segundo as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, no processo da dispensa de medicamentos, o farmacêutico deve obrigatoriamente dispor de acesso físico ou electrónico a informação fidedigna e actualizada no que diz respeito a indicações, contra-indicações, interacções, posologia e precauções com o uso de medicamentos.

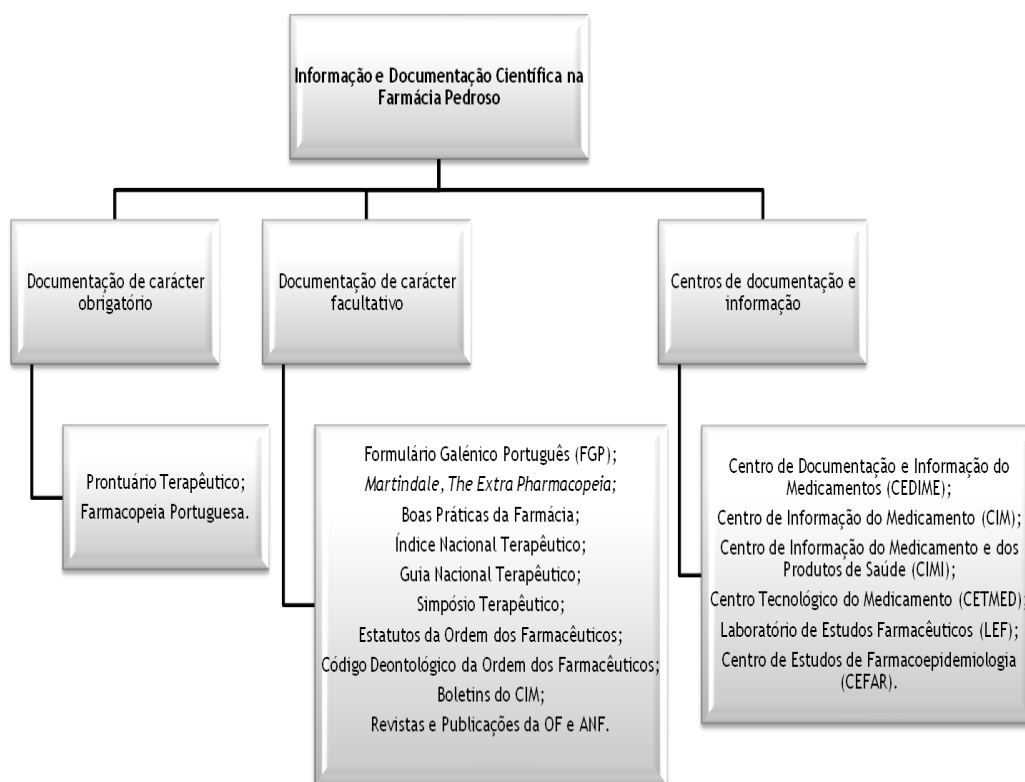



Figura 1 - Informação e documentação científica na FP

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

Desde sempre que se procede à classificação dos medicamentos de acordo com uma sistematização agrupada em função da identidade, entre eles, e das indicações terapêuticas para que são aprovados e autorizados, permitindo aos profissionais de saúde uma melhor e mais rápida identificação desses produtos face às terapêuticas a que se destinam. Os sistemas de classificação de medicamentos mais usados na FC são:

- a) *Classificação Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC)*: classifica os fármacos em diferentes grupos e sub-grupos, de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual actuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas, podendo os sub-grupos chegar até ao quinto nível.

Tabela 1 - Classificação ATC dos medicamentos



Grupo	Representação	Correspondência
4º Sub-grupo	2 números	Substância química
3º Sub-grupo	1 letra	Grupo químico
2º Sub-grupo	1 letra	Grupo farmacológico
1º Sub-grupo	2 números	Grupo terapêutico
Grupo principal	1 letra	Grupo anatómico

- b) *Classificação farmacoterapêutica*: classifica os fármacos de acordo com as suas finalidades terapêuticas^[7].
- c) *Classificação por forma farmacêutica*: classifica os fármacos de acordo com a sua forma farmacêutica.

Na Tabela 1 do anexo 2 em anexo podem observar-se os diferentes produtos de saúde disponíveis na FP, bem como a sua definição e algumas considerações.

5. Aprovisionamento e Armazenamento

O sector da logística da FP é responsável por planear, implementar e controlar, eficiente e economicamente, o aprovisionamento e armazenamento de todos os produtos existentes na FC. Tem como objectivo satisfazer as necessidades dos doentes ao mínimo custo e máxima qualidade e as suas actividades passam pela selecção, aquisição, recepção de produtos farmacêuticos e seu armazenamento. Deste modo, uma boa gestão da logística numa FC é fulcral para evitar quer rupturas de *stock*, quer a acumulação de produtos farmacêuticos, quer a expiração de prazos de validade. Tais situações acarretariam custos tanto de ruptura como de posse de *stock*.

5.1. Selecção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos

A selecção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos tem de ter em conta uma série de factores, começando pelo estilo de utentes habituais da farmácia (faixa etária e preferências), o qual também é influenciado pelo meio urbano ou rural em que a FC se insere, e passando não só pelas bonificações dos fornecedores e estado financeiro, como também pelo espaço físico disponível na farmácia, pela época do ano corrente, pelos costumes de prescrição dos médicos da região e até mesmo pelos artigos farmacêuticos publicitados nos meios de comunicação.

O *software* SIFARMA 2000 com que a FP trabalha permite criar uma ficha para cada produto farmacêutico. Algumas informações, como indicações terapêuticas, composição, interacções, contra-indicações e precauções, ficam automaticamente disponíveis no momento da criação da ficha do produto. Outras informações, como o registo e evolução de compras e vendas do produto, vão sendo criadas com o decorrer das actividades. Na ficha do produto, há ainda uma outra funcionalidade bastante útil para a gestão de *stocks* em que se pode definir o número máximo e mínimo do produto a ter na farmácia (ponto de encomenda). Uma vez que o *software* permite uma actualização automática e instantânea do *stock* existente à medida que são feitas as recepções de encomendas e as vendas, o sistema dá o alerta para se realizar o pedido do produto quando a quantidade do mesmo atinge o ponto de encomenda. Este é dependente dos mesmos factores acima referidos na selecção de medicamentos e por isso deve ser ponderado produto a produto e permite uma gestão mais eficaz. No entanto, actualmente, não há necessidade de manter uma grande quantidade de um produto em *stock* (e conseqüente aumento do risco de custos de posse do mesmo e de expiração da validade antes da sua venda), uma vez que os fornecedores efectuem distribuições diárias (alguns várias vezes ao dia). O sistema

informático possibilita também a criação de uma ficha de produto temporária para forçar uma encomenda de um produto solicitado que não conste do *stock* habitual da farmácia.

5.2. Aquisição de produtos farmacêuticos

As sugestões de encomenda pelo sistema informático são analisadas pelo caixeiro da FP e em caso de aceites, a aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos pode ser solicitada a diversos fornecedores através do *software* SIFARMA 2000. A maior parte das encomendas solicitadas pela FP chegam de dois grupos de fornecedores: armazéns de distribuição (*Alliance Healthcare*) e cooperativas de distribuição (Plural e União dos Farmacêuticos de Portugal). A escolha do fornecedor é influenciada por uma série de parâmetros, de entre os quais se pode enumerar o cumprimento do prazo de entrega e conformidade da encomenda (quantidade e qualidade), facilidades de pagamento e baixos custos, possíveis bonificações e descontos, entre outros. Existem certos produtos que são encomendados directamente a Laboratórios (ex.: alguns produtos cosméticos e calçado). Neste caso, a requisição é feita directamente através de um Delegado de Informação Médica, existindo por isso a possibilidade de vantagens económicas devido ao menor número de intermediários. No entanto, há que ter bom senso e profissionalismo no sentido de não incorrer em descomedimentos. Em casos esporádicos de emergência, como por exemplo ruptura de *stock* na FP, podem ser requisitados produtos a outras FCs.

5.3. Recepção de produtos farmacêuticos

As encomendas chegam à farmácia devidamente embaladas (em caixas térmicas se necessário) e com a factura em duplicado. Cabe ao caixeiro a sua validação (de quantidade e conformidade do estado físico e validades), recepção informática e armazenamento. Durante o processo de recepção há que armazenar o mais rápido possível os produtos que necessitam de frigorífico. A factura contém, além do seu número associado e dados do fornecedor e da farmácia, a discriminação dos produtos requisitados, a quantidade encomendada e a cedida, a justificação para a diferença entre as mesmas, bem como o preço de venda ao público (PVP), o preço de venda à farmácia (PVF), a percentagem de imposto sobre o valor acrescentado (IVA) do produto e o preço total da encomenda.

Para cada tipo de produto há que conferir informaticamente o preço impresso na cartonagem (PIC), o preço máximo aplicável (PMA) e o prazo de validade, cujo registo informático deve ser sempre o do produto de menor validade presente na farmácia.

Os medicamentos de venda livre e uma pequena parte dos MSRM não contêm o PIC. Deste modo, para esses últimos é preciso introduzir o PVP no computador quando se faz a recepção da encomenda. Já os primeiros, como a factura não apresenta o seu PVP

recomendado, calcula-se o preço na FP através da multiplicação do preço de custo por um factor dependente do IVA. São então emitidas etiquetas com o PVP.

No que toca a EP, a sua recepção deve ter ainda maior controlo. Quando os EP chegam à farmácia juntamente com os restantes medicamentos, são acompanhados não só da factura como também de uma requisição de EP em duplicado. Desta requisição consta, entre outros dados, a identificação do EP (marca comercial, denominação comum internacional - DCI, forma farmacêutica e dosagem), a quantidade de produto pedida e cedida, e o nº da requisição. A requisição é assinada pelo DT ou farmacêutica adjunta; o duplicado é reenviado ao fornecedor e o original é guardado na farmácia por um período mínimo de 3 anos.

5.4. Armazenamento

Os medicamentos e outros produtos farmacêuticos são, após recepcionados e verificados, armazenados de forma acessível num ambiente com condições apropriadas (iluminação, temperatura e humidade) e regularmente controladas por um termohigrómetro. Os valores registados no aparelho geram informaticamente um gráfico que possibilita detectar se os medicamentos se encontraram em algum momento fora da T°C (15-25°C ou 2-8°C no frigorífico) ou humidade (30-60%) estabelecidas.

A maioria dos medicamentos (incluindo EP) está armazenada num sistema de gavetas ordenadas por ordem alfabética de marca comercial ou de DCI (para os medicamentos genéricos). Os de maior volume, os de pequeno volume mas comercializados por muitos laboratórios, os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) com grande saída, os suplementos alimentares, fitoterápicos e homeopáticos, os produtos de alimentação, os medicamentos de uso veterinário e uma variada gama de dispositivos médicos são armazenados em diferentes prateleiras, também por ordem alfabética, de modo a que nenhum medicamento se encontre assente no chão. Alguns medicamentos, como por exemplo as insulinas, alguns multivitamínicos e vacinas encontram-se num frigorífico (T°C entre 2 e 8 °C) de forma a manter as suas condições óptimas de armazenamento. Para a dispensa desses produtos, a FP cede também um saco térmico para que o utente possa transportar devidamente o mesmo. Existe ainda uma prateleira de reforço de *stock*. Em todos os locais de armazenamento, os produtos são arrumados de acordo com a regra "*first expire, first out*". Assim, no momento de armazenar os artigos, deve ter-se em atenção os seus prazos de validade, uma vez que os que expiram mais cedo devem ser os primeiros a sair e portanto os de maior acessibilidade no momento da dispensa. Um armazenamento racional e perspicaz é um pilar fundamental para a boa gestão da farmácia.

5.5. Controlo dos prazos de validade

O controlo dos prazos de validade dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos é uma das tarefas que garante a dispensa dos mesmos com segurança ao utente. Assim, e de forma a facilitar o processo de controlo, o menor prazo de validade de cada produto presente na farmácia está registado informaticamente. Para que essa informação esteja sempre actualizada, o prazo de validade de cada produto encomendado deve ser comparado com o registo informático no momento em que se dá entrada do mesmo, e alterado se necessário.

Deste modo, é emitida mensalmente uma lista com os produtos cuja validade expira no intervalo de dois meses. Os produtos dessa lista que ainda se encontrarem na FP (pois podem já ter sido vendidos) e cujo prazo de validade se verifique, são retirados do local de armazenamento e enviados para devolução.

5.6. Devoluções

As devoluções de medicamentos e outros produtos farmacêuticos podem ser realizadas quer aos armazéns e cooperativas de distribuição, quer aos laboratórios.

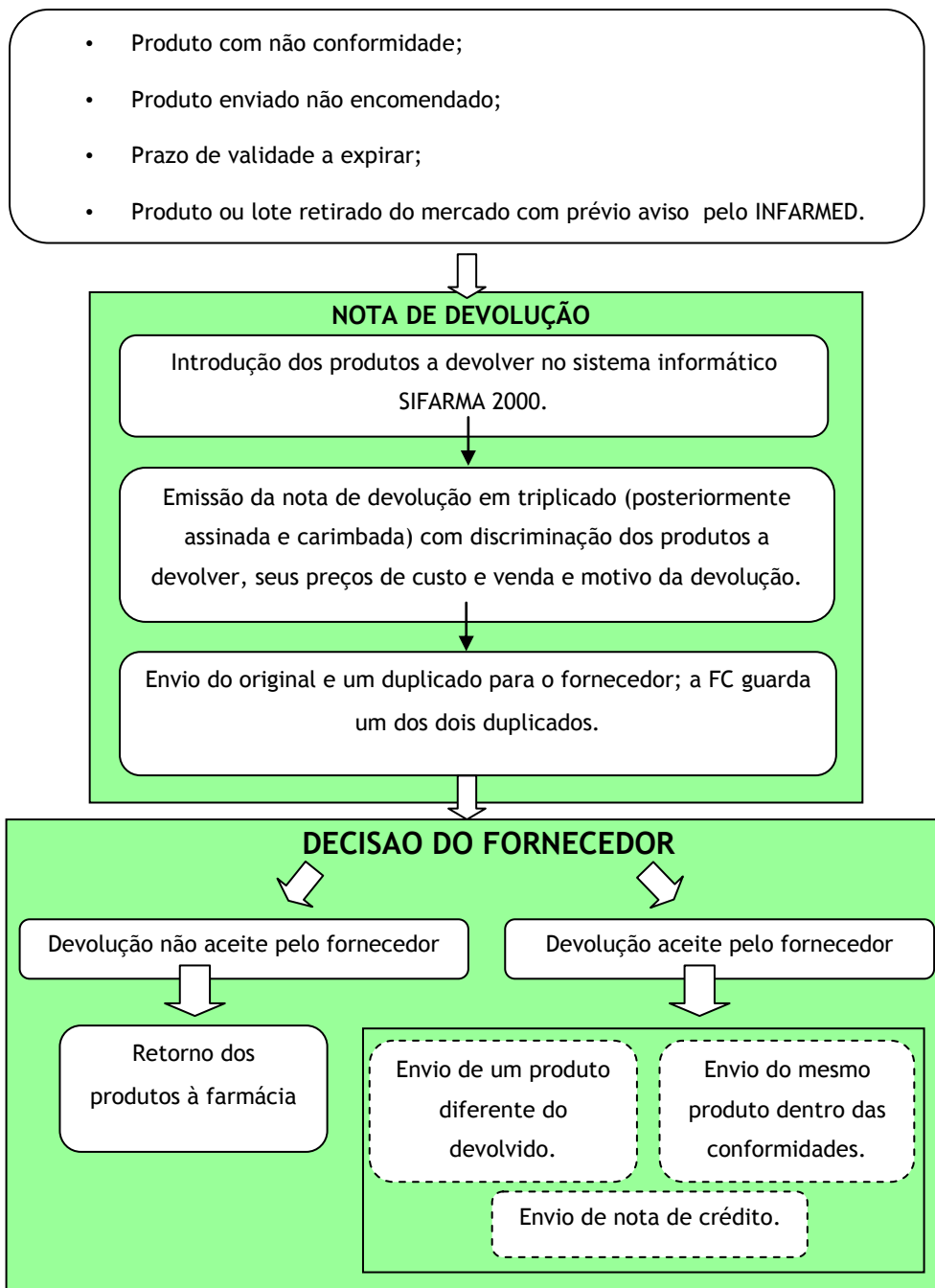


Figura 2 - Esquema representativo do processo de devolução.

6. Interacção Farmacêutico-Utente-Medicamento

A principal responsabilidade do farmacêutico é para a saúde e bem-estar do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança e deixando para segundo plano os interesses próprios e económicos^[1]. Para o correcto exercício da profissão, o farmacêutico deve reunir um conjunto de princípios técnicos e éticos que lhe permitam interagir com o utente e recolher e transmitir a informação necessária de forma a conciliar as preocupações e expectativas do mesmo com a promoção do uso racional do medicamento. Em caso de incumprimento de algum parâmetro constante do Código Deontológico dos Farmacêuticos, o farmacêutico pode ser punido pelo INFARMED.

Como resultado de uma população heterogénea no que respeita ao nível etário, sociocultural e sanitário, o farmacêutico deve adequar a sua postura, expressão facial e linguagem a cada utente. Após a selecção dos medicamentos ou outros produtos farmacêuticos com base nas necessidades do utente, é obrigação do farmacêutico assegurar-se das condições da embalagem e da estabilidade e validade do medicamento de forma a ceder ao utente um produto com qualidade. Na dispensa ao utente, o farmacêutico deve promover a educação para a saúde (promoção da saúde e prevenção da doença), a adesão a medidas não farmacológicas e comunicar de forma clara, honesta e credível algumas informações necessárias para um uso correcto, seguro e eficaz dos produtos farmacêuticos, reforçando-as, se necessário, com informação por escrito ou material de apoio adequado. As principais contra-indicações, interacções e possíveis efeitos adversos do medicamento assim como formas de utilização (como, quando e quanto), conservação (iluminação, T°C e humidade) e o correcto encaminhamento dos medicamentos fora de uso também podem ser explicados no momento da dispensa. O SIFARMA 2000 auxilia bastante neste processo de atendimento e dispensa, uma vez disponibiliza informação científica e técnica acerca dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos. No entanto, há que ter o cuidado de não preocupar demasiado o utente sob o risco de este abandonar desnecessariamente a terapêutica. Além disso, não se devem dar expectativas infundadas acerca da acção do medicamento ou produto farmacêutico. Assim, no processo de dispensa deve haver um balanço ponderado caso a caso da informação cedida. O doente não deve sair da farmácia sem que o profissional de saúde se tenha assegurado não haver dúvidas. As perguntas de resposta fechada (“Sim” e “Não”) no sentido de tentar saber, por exemplo, como o utente toma ou irá tomar o medicamento, devem ser evitadas. O utente tem de ter “espaço” para comunicar livremente, sempre ciente do sigilo profissional a que o farmacêutico é obrigado. Só assim o farmacêutico fica com a certeza de que o utente assimilou a informação fornecida sem dúvidas e só assim é possível ao profissional de saúde detectar possíveis problemas relacionados com os

medicamentos, interações e reacções adversas a medicamentos (RAM) ^[1]. A atenção para estes problemas deve ser maior, ainda, em grupos de risco.

6.1. Farmacovigilância

O INFARMED é a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), o qual procede à recolha sistemática de toda a informação relativa a suspeitas de RAM no ser humano, sua avaliação científica, tratamento e processamento, com consequente implementação de medidas de segurança assim como a comunicação e divulgação de outra informação pertinente aos profissionais de saúde, aos doentes e ao público em geral. O farmacêutico tem o dever de comunicar com celeridade as reacções adversas e suspeitas de reacções adversas graves ou inesperadas de que tenham conhecimento resultantes da utilização de medicamentos, bem como outras informações que sejam consideradas relevantes para a utilização do medicamento^[8]. Para tal, as RAM devem ser notificadas através do preenchimento de um formulário disponível no site do INFARMED (ver figura 1 e 2 no anexo 1). Esse documento preenchido é então enviado ao INFARMED para análise^[1].

6.2. Recolha de medicamentos inutilizados

A VALORMED, com quem a FP colabora, faz parte de um sistema integrado de recolha de embalagens e medicamentos fora de uso. A especificidade do medicamento aconselha a que exista um processo de recolha seguro, evitando-se, por razões de saúde pública, que os resíduos de medicamentos não estejam "acessíveis" como qualquer outro resíduo urbano. Assim, e uma vez que a gestão adequada de resíduos é um desafio inadiável para as sociedades modernas, os trabalhadores da FP sensibilizam o público para esta questão ambiental, incentivando-os a deixar os resíduos das suas medicações num contentor apropriado acessível a todos na entrada da farmácia. Quando esse contentor atinge a capacidade máxima é devidamente selado e preenchido um impresso em triplicado com a identificação da farmácia, do distribuidor responsável pela recolha e data da mesma, e com o peso do contentor. O material recolhido é objecto de um processo de triagem, sendo reencaminhado ou para reciclagem todo o material de embalagem susceptível deste tipo de tratamento ambiental, ou para incineração, com o objectivo de valorização energética^[9].

7. Dispensa de medicamentos

Segundo o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a FC, “a cedência de medicamentos é o acto 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 correcto uso dos medicamentos. Na cedência de medicamentos o farmacêutico avalia a medicação dispensada, com o objectivo de identificar e resolver PRM, protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação”.

Os medicamentos de uso humano são classificados, quanto à dispensa ao público, em MSRSM e MNSRSM, sendo que os primeiros devem preencher uma das seguintes condições^[10]:

a) Possam constituir, directa ou indirectamente, um risco, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;

b) Sejam com frequência utilizados em quantidade considerável para fins diferentes daquele a que se destinam, se daí puder resultar qualquer risco, directo ou indirecto, para a saúde;

c) Contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja actividade e ou efeitos secundários seja indispensável aprofundar;

d) Sejam prescritos pelo médico para serem administrados por via parentérica.

Os MNSRSM são os que não preenchem qualquer das condições acima referidas.

7.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

A portaria nº 198/2011 de 18 de Maio^[11] estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição electrónica, bem como o regime transitório da receita manual de medicamentos.

Receita Médica N.º (código de barras) **A**

Local de Prescrição (código de barras) **B**

Ministério da Saúde **J**

Utilizador: (código de barras n.º utente) **C**

Telefone: R.C.: **F**

Entidade Responsável: **E**

N.º de beneficiário: (código de barras n.º benef.) **D**

Cédula Profissional (nome profissional) **D**

Código de Barras do Prescritor Especialidade: Telefone:

Designação do medicamento, dosagem, forma farmacéutica, dimensão da embalagem Nº Extensão Identificação Óptica **H**

1) 2) 3) 4)

Assinatura do Médico Prescritor **G**

1) 2) 3) 4) Autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico Assinatura do Médico Prescritor **I**

1) 2) 3) 4) Não autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico Assinatura do Médico Prescritor

Data: aaa-mm-dd Válida de 30 dias **G**

software, versão - empresa Certificado n.º xxxxxxxx

Receita Médica N.º: Guia de tratamento para o utente

Local de Prescrição: Prescritor: Utente: Nome: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário

Designação do medicamento, dosagem, forma farmacéutica, dimensão da embalagem Nº Extensão

1) 2) 3) 4)

1) Existe outro medicamento com as mesmas características que lhe custe a menos A,XX € por embalagem
2) Existe outro medicamento com as mesmas características que lhe custe a menos A,XX € por embalagem
3) Existe outro medicamento com as mesmas características que lhe custe a menos A,XX € por embalagem
4) Existe outro medicamento com as mesmas características que lhe custe a menos A,XX € por embalagem

Para mais informações sobre o preço dos medicamentos, poderá consultar a aplicação Pesquisa Medicamentos, no sítio do INFAR-MED (www.infarmed.pt), ligar para a linha de Medicamentos (800 222444) ou falar com o seu médico ou farmacêutico. A dispensa para o utente poderá ser de natureza dispensada devido a desconto praticado na farmácia ou porque o medicamento, com preço anterior, se encontra em fase de escasseamento.

Data: aaa/mm/dd

software, versão - empresa Certificado n.º xxxxxxxx

Figura 3 - Modelo de receita electrónica (frente e verso) [27].

RECEITA MEDICA N.º (código de barras) **A**

Local de Prescrição (código de barras) **B**

LOGOTIPO M. DA SAUDE

Utilizador: **C**

Telefone: **E**

Entidade Responsável: **D**

N.º de beneficiário:

Médico: (código de barras) Nome: Especialidade: Contacto telefónico:

R/Designação do medicamento, dosagem, forma Nº Extenso Ident. óptica

1) Posologia.....

2) Posologia.....

3) Posologia.....

4) Posologia.....

Assinatura do médico prescriptor: **G**

Data: **I**

Válidade: 30 dias

1) 2) 3) 4) Autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico Assinatura do médico prescriptor **I**

1) 2) 3) 4) Não autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico Assinatura do médico prescriptor

Códigos de barras do medicamento

FARMÁCIA

Carimbo da farmácia Data: .. / .. / ..

Farmacêutico: Assinatura no caso de fornecimento ou dispensa de medicamento genérico Utente:

Figura 4 - Modelo de receita manual (frente e verso) [27].

Para MSRM, a sua dispensa é autorizada e comparticipada apenas mediante a apresentação de prescrição electrónica, salvo algumas excepções em que poderão vir prescritos manualmente^[11]. Neste último caso, para efeitos de comparticipação, a receita

tem de conter a menção à situação de excepção conforme o artigo 9º, nº 2 da Portaria nº 198/2011 de 18 de Maio^[11].

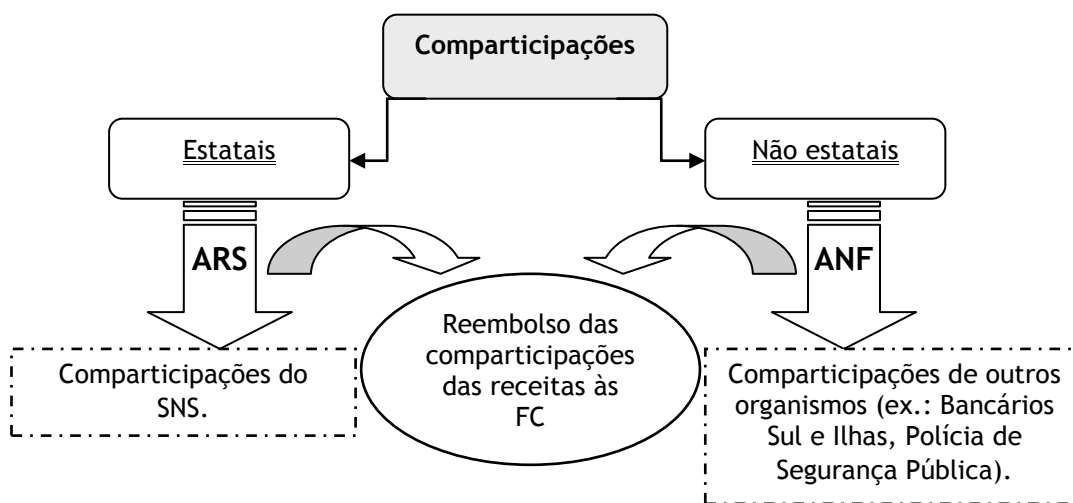


Figura 5 - Esquema ilustrativo das comparticipações de medicamentos.

Segundo o Despacho 25822/2005, de 15 de Dezembro^[12], os produtos dietéticos mencionados em lista publicada no site da Direcção Geral de Saúde são comparticipados a 100% pelas farmácias, desde que prescritos em determinados estabelecimentos de saúde.

O procedimento de cedência de medicamentos tem de ser realizado com a máxima responsabilidade, profissionalismo e atenção; ele engloba os seguintes passos^[13,11,14].

1) Recepção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade

O estado de conservação da receita deve ser das primeiras avaliações a serem feitas no momento da sua recepção. A receita tem de estar intacta e sem correcções ou rasuras, a não ser que rubricadas pelo médico prescriptor. Ao farmacêutico e utente não é permitido escrever na frente da receita, mas somente no verso. Devem, também, ser tomadas as medidas apropriadas para identificar: o nº da receita (A); o local de prescrição (B); o nome e número de utente e, sempre que aplicável, de beneficiário de subsistema (C); o médico prescriptor, com a indicação do nome profissional, especialidade médica, se aplicável, número da cédula profissional e contacto telefónico (D); a entidade responsável pelo pagamento (E); o regime especial de comparticipação de medicamentos, representado pelas siglas «R» (doente pensionista) e/ou «O» (doente abrangido por um regime especial de comparticipação de medicamentos, devendo o despacho respectivo constar do campo da designação dos medicamentos) (F); a data de validade da prescrição e assinatura do prescriptor (G). As receitas electrónicas e manuais são válidas pelo prazo de 30 (10 dias no caso de EP), respectivamente, a contar da data da sua emissão. Podem, no entanto, ser emitidas receitas

electrónicas renováveis, que podem conter até três vias (aposta na receita a indicação «1.^a via», «2.^a via» ou «3.^a via»: J), passando o prazo de validade de cada via da receita a ser de seis meses contados desde a data de prescrição.

Quando, por algum motivo, a prescrição não puder ser dispensada por questões alheias ao utente, é obrigação do farmacêutico ajudar a resolver o problema.

2) Avaliação farmacoterapêutica da prescrição

Cada prescrição deve conter discriminadamente o nome do medicamento (DCI e nome comercial), forma farmacêutica, dosagem, dimensão da embalagem, quantidade, posologia, duração do tratamento e código óptico (H). Uma receita apenas pode trazer prescrito até quatro medicamentos distintos com o limite máximo de duas embalagens por medicamento. Relativamente à unidose, poderá ser dispensado um máximo de quatro embalagens por produto. Caso a embalagem de maior ou menor dimensão que vier prescrita estiver esgotada, pode ser fornecida, respectivamente, a quantidade equivalente ou uma quantidade superior que não exceda em mais de metade a prescrita. Esta alteração deve, no entanto, ser devidamente justificada pela farmácia no verso da receita. Também se pode dar o caso de não haver especificação na receita da dimensão da embalagem, devendo nestas situações ser dispensada a embalagem de menor dimensão disponível no mercado.

A decisão do médico prescriptor de autorizar ou não a dispensa de um medicamento genérico em vez do medicamento prescrito deve ser assinalada no campo da receita previsto para o efeito (I). O não preenchimento ou o preenchimento simultâneo dos campos relativos à autorização equivalem à concordância do médico com a dispensa do medicamento genérico.

Cada prescrição deve ser avaliada pelo farmacêutico com base na necessidade do medicamento, adequação ao doente (contra-indicações, interações, alergias, entre outras), adequação da posologia (dose, frequência e duração do tratamento), e condições do doente/sistema para administrar o medicamento (aspectos legais, sociais e económicos). A avaliação farmacoterapêutica é um processo fundamental para o qual o farmacêutico reúne ferramentas e permite detectar inconformidades como posologia incorreta, formas farmacêuticas desadequadas, duplicação medicamentosa e interações. Para isso, podem ser consultadas várias fontes de informação, começando por questões colocadas ao doente, literatura adequada, sistema informático SIFARMA 2000, bem como centros de informação de medicamentos, indústria farmacêutica ou autoridades

competentes. Em caso de dúvida ou detecção de algum PRM, o farmacêutico deve contactar o prescriptor.

3) Obtenção e dispensa do medicamento prescrito

O farmacêutico possui competência profissional para seleccionar medicamentos similares aos prescritos, isto é, medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em princípios activos, a mesma forma farmacêutica e a mesma dosagem. Para isso, o farmacêutico deve ter acesso a informação adequada e precisa sobre a qualidade e bioequivalência dos medicamentos. A substituição só é permitida se houver autorização do prescriptor e quando houver lugar à mesma, o farmacêutico deve informar o doente e obter o seu consentimento e assinatura no verso da receita. No acto de dispensa, o farmacêutico deve seguir um conjunto de boas práticas resumidas na secção “Interacção Farmacêutico-Utente-Medicamento”.

4) Venda

No processo de venda é boa prática fazer-se a leitura óptica do produto dispensado pela embalagem do mesmo e não pela receita, uma vez que assim garante-se o registo do produto realmente cedido. A leitura deve ser feita pela ordem indicada na receita e conferindo sempre o código do produto pela receita e o prazo de validade e PVP pelo sistema informático, de modo a minimizar a probabilidade de erro. O sistema permite ainda a introdução do plano de comparticipação (assumindo automaticamente o valor da comparticipação respectiva) e, consoante este, pode ou não pedir outras informações. Para concluir o registo da receita, introduz-se o nº da mesma, o local de prescrição e o médico prescriptor no sistema informático. Estão assim criadas as condições para a impressão do documento de facturação no verso da receita, o qual deve ser assinado pelo utente que levanta a medicação. Nas situações em que há complementariedade de organismos, o sistema pede fotocópia da receita para impressão dos respectivos documentos de facturação. Após preenchidos informaticamente os dados da factura/recibo, esta é impressa e carimbada para acompanhar os medicamentos dispensados.

5) Verificação final da receita médica

Uma vez que toda a atenção é pouca quando se trata de dispensa de produtos de saúde à população, e também para efeitos de facturação, o farmacêutico tem por obrigação, no final dos passos acima citados, verificar os documentos de facturação para detectar precocemente qualquer tipo de erro, carimbando,

datando e assinando os mesmos para posterior verificação adicional pelo farmacêutico responsável.

7.2. Estupefacientes e Psicotrópicos

A dispensa de EP está obrigatoriamente sujeita a receita médica e requer responsabilidade e profissionalismo por parte do farmacêutico. Ela deve ser negada em caso de inconformidades na receita ou levantamento por alguém com problemas mentais ou menor.

O registo de movimentos e receitas de EP é feito informaticamente na FP uma vez que trabalha com o SIFARMA 2000, deixando de ser necessário possuir os livros de registo respectivos^[15]. A prescrição de medicamentos estupefacientes ou substâncias psicotrópicas não pode constar de receita onde sejam prescritos outros medicamentos^[11]. A maior parte das receitas já são prescritas electronicamente, embora haja algumas, desde que devidamente identificadas com a exceção, que ainda são prescritas manualmente.

No momento de dispensa de EP, aquando da conclusão do registo da receita (igual às demais), o sistema informático não permite avançar sem que antes seja devidamente preenchido um quadro com as informações relativas ao médico prescriptor (nome), utente a quem se destina (nome e morada) e utente que levanta o medicamento (nome, morada, nº de identificação e data de emissão do BI). No final, além do documento de facturação e factura/recibo, é também emitido o talão por cada receita, onde consta o nº de EP informaticamente atribuído à receita, e que vai ser anexado a uma fotocópia da mesma.

7.3. Cedência de Urgência

A cedência de urgência consiste na avaliação e disponibilização da medicação que um doente necessita em condições de emergência. Todas essas dispensas deverão estar documentadas e pressupõem o conhecimento prévio do perfil farmacoterapêutico do doente^[1].

7.4. Automedicação

A automedicação é a instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do indivíduo. Hoje em dia, a prática de automedicação pela população é um costume crescente, grandemente devido à disseminação dos meios de comunicação, os quais conduziram as pessoas a considerarem-se informadas o suficiente para se automedicarem. No entanto, continua a ser a farmácia o local de primeira escolha da população para a tentativa de resolução dos seus problemas de saúde com carácter ligeiro e agudo. É neste âmbito que o farmacêutico desempenha um papel fundamental na sensibilização da população para os perigos da automedicação e na educação para a saúde.

Na automedicação, o farmacêutico deve orientar a utilização ou não do medicamento solicitado pelo doente, contribuindo para que a automedicação se realize sob uma indicação adequada e segundo o uso racional do medicamento^[1]. Para tal, o profissional de saúde tem de primeiramente certificar-se que reuniu informação suficiente para avaliar correctamente a situação do utente, nomeadamente: idade, qual o problema e sua origem; quais os sintomas, sua intensidade, há quanto tempo persistem e com que frequência aparecem; se já tomou algum medicamento, qual e resultados; perfil farmacoterapêutico e estado de saúde geral. A partir dessa informação, o farmacêutico deverá ser capaz de perceber se os sintomas estão associados a um problema que necessita de cuidados médicos, ou se pelo contrário pode ser resolvido de forma segura com MNSRM e/ou com medidas não farmacológicas. Em caso de indicação de medidas farmacológicas é necessário saber o perfil farmacoterapêutico actual do utente de forma a tomar uma decisão o mais racional possível. De entre as várias alternativas possíveis e tendo em conta determinantes da informação recolhida, a escolha do medicamento depende de uma série de factores, nomeadamente: eficácia, segurança, rapidez de acção, efeitos adversos, contra-indicações, interacções e custo. A preferência deve incidir para os MNSRM e constituído por um único princípio activo. Para esta decisão o farmacêutico pode-se basear na informação científica e actualizada disponível, incluindo protocolos de automedicação. Após seleccionado o medicamento com melhor relação custo/benefício para a situação em causa, o utente deve ser informado de forma clara e personalizada das informações mais relevantes relacionadas com o medicamento, de forma a promover o seu uso racional, designadamente: posologia, modo de administração, precauções de utilização, efeitos adversos e interacções. É fundamental alertar o doente para, em determinadas situações, consultar um médico em caso de persistência e/ou agravamento dos sintomas.

7.5. Novas regras de prescrição e dispensa de medicamentos

A partir do dia 1 de Junho de 2012 e segundo a portaria nº 137-A/2012 de 11 de Maio^[16], o médico prescriptor tem obrigatoriamente de prescrever por DCI da substância activa e o utente tem o direito de opção de entre os medicamentos que cumpram a prescrição.

Excepcionalmente, a prescrição pode conter a denominação comercial do medicamento (marca ou titular da autorização de introdução no mercado: AIM) desde que com a excepção devidamente mencionada, nas seguintes situações:

- 1) Prescrição de medicamento com substância activa para a qual não exista medicamento genérico participado ou para a qual só exista original de marca e licenças;

- 2) Justificação técnica do prescriptor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito, sendo apenas admissível nos seguintes casos:

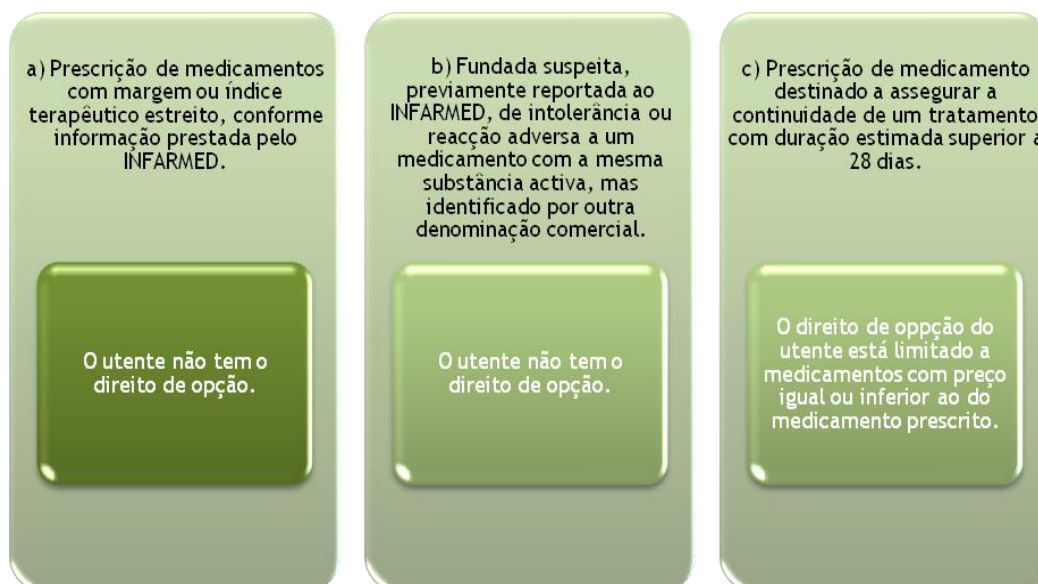


Figura 6: Excepções a registrar nas prescrições com a denominação comercial do medicamento.

A prescrição de medicamento participado que inclua a denominação comercial é efectuada através de receita médica da qual não pode constar a prescrição de outros medicamentos, caso contrário, presume-se que a prescrição da mesma foi efectuada por DCI, podendo o utente exercer o direito de opção.

O utente assinala o seu direito de opção apondo a sua assinatura no verso da receita com a menção “Direito de opção”.

As farmácias devem ter disponíveis para venda, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância activa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baratos de cada grupo homogêneo. Com excepção de opção do utente, o farmacêutico deve ter em consideração no acto de dispensa, o medicamento de menor preço de entre os referidos.

8. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Pedroso

A FP disponibiliza, na sala de consulta farmacêutica, alguns cuidados de saúde.



Figura 7 - Cuidados Farmacêuticos na FP

Estas determinações são importantes no controlo de pessoas saudáveis mas também são necessárias para a monitorização em pessoas com determinadas patologias e que seguem uma terapia. É importante que, no decorrer da prestação do serviço farmacêutico, se mantenha um ambiente calmo e descontraído, principalmente na medição da tensão arterial, em que o “efeito bata branca” pode influenciar os resultados. Se necessário, deve-se mesmo aguardar uns minutos antes da medição para que o utente descontraia e descanse de algum esforço recente. No final das medições, os resultados devem ser registados no cartão do utente destinado a esse efeito, de modo a que seja feito um controlo contínuo pelo próprio e por qualquer profissional de saúde a que se dirija. Consoante os resultados obtidos (cujos valores normais se encontram dentro de um determinado limite), o farmacêutico avalia a situação e faz um aconselhamento de medidas que o utente pode tomar (incluindo medidas não farmacológicas ou tomar correctamente a medicação, se for o caso) para melhorar ou manter os resultados. Se necessário, deve encaminhar o utente ao médico.

9. Preparação de medicamentos

Os medicamentos manipulados são medicamentos preparados segundo fórmulas magistrais ou officinais, cuja preparação compete às FC, sob a directa responsabilidade do farmacêutico. Assim, o medicamento manipulado pode ser apresentado como^[17]:

Fórmula Magistral: o medicamento é preparado em FC segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina;

Preparado Oficial: qualquer medicamento preparado em FC segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, destinado a ser dispensado directamente aos doentes assistidos por essa farmácia.

Uma vez que os medicamentos manipulados dispõem de legislação própria, não necessitam do pedido de AIM.

A FP tem instalações e material necessários para a preparação de medicamentos manipulados. As operações de preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo de medicamentos manipulados são efectuadas no laboratório da FP.

9.1. Matérias-primas e material de laboratório:

Ao contrário de antigamente, actualmente as farmácias não são obrigadas a ter em *stock* um conjunto de matérias-primas. Isto porque, com a crescente diversidade de medicamentos, é cada vez menor a procura de medicamentos manipulados, escusando-se deste modo haver desperdício de matéria-prima. No entanto, só podem ser utilizadas na preparação de um medicamento manipulado matérias-primas inscritas na Farmacopeia (Portuguesa, Europeia ou de outros Estados) ou na documentação científica compendial e desde que os medicamentos que as contenham não tenham sido objecto de qualquer decisão de suspensão ou revogação da respectiva autorização^[18]. As condições exigidas aos fornecedores de matérias-primas para a preparação de medicamentos manipulados encontram-se definidas na Deliberação n.º 1497/2004, de 7 de Dezembro^[19]. As matérias-primas a usar na preparação de medicamentos manipulados devem satisfazer as exigências da monografia respectiva de acordo com o regime jurídico dos medicamentos manipulados e devem, preferencialmente, ser adquiridas a fornecedores devidamente autorizados pelo INFARMED; caso contrário, deverão ser sujeitas a análise em laboratório idóneo, que emitirá o respectivo boletim de análise^[14]. Devem ser adoptadas medidas adequadas com vista a assegurar que todas as matérias-primas se encontram correctamente rotuladas (nome, fornecedor, nº de lote, condições de conservação, precauções de manuseamento e

prazo de validade) e armazenadas em condições de conservação apropriadas, evitando-se também contaminações cruzadas^[14].

No entanto, existe uma lista de material de laboratório que deve existir nas FCs^[20]. Os aparelhos de medida deverão ser controlados e calibrados periodicamente, a fim de assegurar a exactidão das medidas. Os controlos periódicos efectuados deverão ser registados^[14].

9.2. Materiais de embalagem

As embalagens primárias, que contactam directamente com o medicamento manipulado, não devem ser com ele incompatíveis nem alterar a sua qualidade. Preferencialmente devem ser usados materiais de embalagem que satisfaçam as exigências da Farmacopeia (Portuguesa, de outros Estados membros) ou ainda de um livro de referência de reconhecido prestígio^[14].

9.3. Preparação do manipulado

A preparação de fórmulas magistrais ou de preparados officinais só pode ser realizada pelo farmacêutico DT ou sob a sua supervisão e controlo, embora a supervisão das operações possa ser delegada num farmacêutico-adjunto. Todas as operações de preparação e de controlo devem ser realizadas por pessoal com formação e experiência adequadas^[14].

Os métodos de preparação devem ser tais que permitam que o produto final, além de possuir o teor de substância activa pretendido, satisfaça as exigências da monografia genérica sobre a forma farmacêutica que está inscrita na Farmacopeia Portuguesa, salvo excepção justificada e autorizada^[14].

Deve proceder-se a todas as verificações necessárias para garantir a boa qualidade final do medicamento manipulado, incluindo, no mínimo, a verificação dos caracteres organolépticos^[14].

Tabela 2 - Ensaio não destrutivos complementares para o controlo de qualidade final do medicamento manipulado segundo a forma farmacêutica do mesmo^[14].

Forma Farmacêutica	Ensaio
Sólida	Uniformidade de massa
Semi-sólida	pH
Não estéreis	Transparência pH

9.4. Rotulagem

A rotulagem das embalagens deve fornecer toda a informação necessária ao doente e deve explicitamente indicar^[14]:

- a) Nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral);
- b) Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- c) Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- d) Prazo de utilização do medicamento preparado;
- e) Condições de conservação do medicamento preparado;

f) Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), etc.;

- g) Via de administração;
- h) Posologia;
- i) Identificação da farmácia;
- j) Identificação do farmacêutico DT

9.5. Documentação

A Farmacopeia e o Formulário Galénico reconhecidos pelo INFARMED fazem parte da documentação obrigatória da FC.

Os documentos fazem parte integrante do sistema de garantia da qualidade dos medicamentos preparados na farmácia e têm como objectivo: estabelecer procedimentos gerais e específicos; registar dados referentes às operações de preparação e controlo efectuadas e permitir a avaliação da qualidade dos medicamentos preparados; reconstituir o histórico de cada preparação^[14].

Deverão existir, no mínimo, alguns documentos, arquivados na farmácia durante um prazo mínimo de três anos, nomeadamente, registos dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida; arquivo dos boletins de análise de todas as matérias-primas, referindo, para cada uma, o respectivo fornecedor; registos dos dados referentes às preparações efectuadas, que devem figurar na ficha de preparação do medicamento manipulado. Estes últimos devem conter^[14]:

- a) Denominação do medicamento manipulado;
- b) Nome e morada do doente, no caso de se tratar de uma fórmula magistral ou de uma preparação efectuada e dispensada por iniciativa do farmacêutico para um determinado doente;
- c) Nome do prescriptor (caso exista);
- d) Número de lote atribuído ao medicamento preparado;
- e) Composição do medicamento, indicando as matérias-primas e as respectivas quantidades usadas, bem como os números de lote;
- f) Descrição do modo de preparação;
- g) Registo dos resultados dos controlos efectuados;
- h) Descrição do acondicionamento;
- i) Rúbrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado para dispensa ao doente;

9.6. Preço dos medicamentos manipulados

O cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem^[21]. O preço de venda ao público é calculado através da seguinte fórmula e acrescido o valor do IVA à taxa em vigor ($V = \text{Valor}$)^[21]:

$$\text{PVP} = (\underbrace{\text{V honorários}} + \underbrace{\text{V matérias-primas}} + \underbrace{\text{V materiais de embalagem}}) \times 1,3$$

<p>Tem por base um factor F.</p> <p>É calculado consoante a forma farmacêutica do produto acabado.</p> <p>Não se aplica na dispensa de substâncias a granel.</p>	<p>Determinado pelo valor de aquisição (com prévia dedução do IVA) multiplicado por um factor estabelecido consoante a maior das unidades em que forem usadas ou dispensadas.</p>	<p>Determinado pelo valor de aquisição (com prévia dedução do IVA) multiplicado pelo factor 1,2.</p>
--	---	--

Os medicamentos manipulados participáveis constam de lista a aprovar anualmente por despacho do Ministro da Saúde, mediante proposta do conselho de administração do INFARMED, e são participados em 50% do seu preço. ^[22] Podem ser objecto de participação os medicamentos manipulados relativamente aos quais ocorre uma das seguintes condições^[23]:

- a) Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância activa na forma farmacêutica pretendida;
- b) Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- c) Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria.

O medicamento manipulado participado deve ser prescrito mediante indicação na receita da substância ou substâncias activas, respectiva concentração, excipiente ou excipientes aprovados e forma farmacêutica. Para efeito de participação, a receita deve conter a sigla “f.s.a” (*fac secundum artem*) que significa: faça segundo a arte^[23].

10. Contabilidade e gestão

Mensalmente, a FP realiza o fecho da contabilidade do mês que passou. Isso permite-lhe cumprir com os deveres legais e obter o reembolso das participações por parte dos respectivos organismos.

Todas as receitas são verificadas uma última vez pelo farmacêutico responsável, de forma a verificar a correcta dispensa dos produtos e a minimizar a probabilidade de alguma receita ser devolvida sem atribuição do valor de reembolso pelo organismo participante no respectivo mês. No documento de facturação impresso no verso da receita consta a seguinte informação: identificação da farmácia e do DT; data de cedência; número da venda; código do operador responsável; organismo participante; número, lote e série da receita (R/L/S); designação do produto (incluindo dosagem e tamanho de embalagem); quantidade de embalagens e código de barras de cada uma; PVP; preço de referência; valor da participação; valor pago pelo utente; declaração que deve ser assinada pelo utente - “Declaro que me foram dispensadas as “n” embalagens de medicamentos constantes da receita e prestados os conselhos e informações sobre a sua utilização”. Em caso de detecção de algum erro no documento de facturação, o SIFARMA 2000 permite a sua reimpressão, que tem que ser justificada e assinada.

Posteriormente à verificação, as receitas devem ser organizadas por organismos, lotes e nº de receita (trinta por lote). Para finalizar, são emitidos os seguintes documentos:

- Verbete de identificação do lote (carimbado e anexado ao lote respectivo);
- Original mais triplicado da relação resumo dos lotes;
- Original mais triplicado da factura mensal de medicamentos para cada organismo (explicita o valor do reembolso das participações a enviar à farmácia);
- Mapa comprovativo de entrega do receituário do mês (enviado mensalmente à ANF).

As receitas e respectivos documentos são enviados à ARS ou ANF consoante o organismo seja o SNS ou outro, respectivamente (ver figura 5).

10.1. Estupefacientes e psicotrópicos

As receitas de EP manuais trazem dois duplicados. O original da receita é enviado à entidade correspondente (excepto se se tratar de uma receita veterinária, em que é enviado ao INFARMED), um dos duplicados é guardado na farmácia (pelo período mínimo

de 3 anos) e o outro enviado ao INFARMED. Assim, até ao dia 8 de cada mês, são enviados ao INFARMED os documentos referidos das receitas especiais aviadas no mês anterior. Além disso, até 15 dias após o final de cada trimestre, a farmácia deve enviar ao INFARMED o registo de entradas e saídas de EP. Também, até ao dia 31 de Janeiro de cada ano, a farmácia tem de enviar um relatório do balanço das entradas e saídas de EP e Benzodiazepinas^[15].

A partir de Maio de 2012 e segundo a Portaria nº 137-A/2012^[16], de 11 de Maio, o registo de entradas e saídas é enviado até 15 dias após o final de cada trimestre e até ao 8º dia do mês seguinte, respectivamente.

11. Conclusão

As farmácias abertas ao público, garantem, através do desempenho profissional do farmacêutico, legalmente habilitado, a eficácia e a qualidade da distribuição de medicamentos para uso humano e veterinário e estão apostadas em ter um papel cada vez mais notório na adesão à terapêutica e na prevenção das reacções adversas resultantes da polimedicação.

O farmacêutico é dotado de um leque de conhecimentos científicos específicos indispensáveis para assegurar e melhorar a qualidade de vida. As funções assumidas pelo farmacêutico na sociedade portuguesa traduzem-se numa afirmação crescente que ultrapassa o seu papel enquanto técnico do medicamento. O aconselhamento sobre o uso racional dos fármacos, a educação para a saúde e a monitorização dos utentes inscrevem-se na necessidade de encontrar formas mais coerentes de funcionamento do sistema de saúde. No entanto, a forma discreta com que o farmacêutico desempenha a sua tarefa, mascara a eficácia e o profissionalismo da sua intervenção.

O estágio curricular proporcionou o acompanhamento e percepção da actividade de um farmacêutico comunitário. Este permitiu aprender e evoluir, quer a nível pessoal quer profissional, numa FC em que toda a equipa demonstra elevado profissionalismo, competência e empenho na melhoria da saúde da população. Em jeito de conclusão, os objectivos propostos foram alcançados, mas realça-se a consciência de que a profissão farmacêutica carece de constante formação, dedicação e trabalho de equipa.

12. Bibliografia

1. Santos HJ, Cunha IN, Coelho PV, Cruz P, Botelho R, Faria G, Marques C, Gomes A. Boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). Conselho Nacional da Qualidade; Ordem dos Farmacêuticos. 2009.
2. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto: Regime jurídico das farmácias de oficina.
3. Boletim do Trabalho e Emprego. 1ª série. Nº 3579 24, 29/6/2005.
4. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
5. http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1852
6. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/SOBRE_INFARMED
7. Despacho n.º 21 844/2004, de 12 de Outubro: Homologa a classificação farmacoterapêutica de medicamentos.
8. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto: Estatuto do Medicamento.
9. http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=84
10. Decreto-Lei n.º 15/93 de 22, de Janeiro: Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.
11. Portaria n.º 198/2011, de 18 de Maio. Ministério da Saúde.
12. Despacho 25822/2005, de 15 de Dezembro.
13. Anexo do ofício circular n.º 8378, de 29 de Junho de 2011
14. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.
15. Deliberação 292/2005, de 17 de Fevereiro: Registo de psicotrópicos e estupefacientes.
16. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio
17. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/INSPECCAO/MEDICAMENTOS_MANIPULADOS/MANIPULADOS
18. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril: Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.
19. Deliberação n.º 1497/2004, de 7 de Dezembro: Define as condições exigidas aos fornecedores de matérias-primas para a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.
20. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro: Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e

controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante.

21. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho: Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.
22. Decreto-Lei n.º 90/2004: Altera os Decretos-Leis n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, que regula a autorização de introdução no mercado, o fabrico, a comercialização e a comparticipação de medicamentos de uso humano, e 118/92, de 25 de Junho, que estabelece o regime de comparticipação no preço dos medicamentos.
23. Despacho n.º 18694/2010. Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Ministério da Saúde.
24. <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/definitions/en/>
25. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho.
26. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de Junho. Ministério da agricultura, do desenvolvimento rural e das pescas.
27. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de Novembro. Ministério da agricultura, do desenvolvimento rural e das pescas.
28. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. Ministério da Saúde
29. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. Ministério da Saúde.
30. Decreto-Lei n.º 185/2005, de 4 de Novembro. Ministério da agricultura, do desenvolvimento rural e das pescas.

Capítulo III: Polimorfismo do exão 3 do receptor da hormona de crescimento: prevalência, relação genótipo-fenótipo e influência na terapia com hormona do crescimento humana recombinante

1. Introdução

O crescimento do ser humano é um processo biológico contínuo, dinâmico e que ocorre desde a fecundação até ao final da vida se forem considerados os fenómenos de substituição e regeneração celular. No entanto, no que toca ao crescimento estatural, este cessa quando termina o crescimento linear dos ossos longos^[1].

O processo de crescimento sofre influência tanto de factores intrínsecos (genéticos, metabólicos, entre outros) como de factores extrínsecos (alimentação, cuidados de higiene, condições habitacionais, acesso aos serviços de saúde, etc.), e por isso é considerado um dos melhores indicadores de saúde na criança. Numa criança, o cálculo da estatura alvo para a idade é frequentemente estimado pela estatura média dos pais corrigida para o género, mas esta estimativa não leva em consideração todo o potencial genético da criança^[2].

1.1. Hormona do Crescimento

A hormona do crescimento humana (GH) é uma hormona proteica membro da família de hormonas somatotropina/prolactina^[3,4], essencial para o normal crescimento e desenvolvimento em humanos. A GH é produzida principalmente nos somatotrofos da glândula pituitária anterior como um polipéptido de 191 aminoácidos (aa) e um peso molecular de 22-kDa^[4]. Embora seja libertada na circulação em geral e a sua acção nas células alvo seja mediada pelo seu receptor celular (GHR), o subconjunto de respostas que é induzido depende, entre outros, das isoformas de GH que diferem entre si nas suas actividades biológicas, do tecido alvo, da idade da pessoa e da dinâmica do sinal (presença contínua ou pulsátil da GH)^[5]. A regulação da libertação de GH na circulação e suas funções estão resumidas na Figura 8.

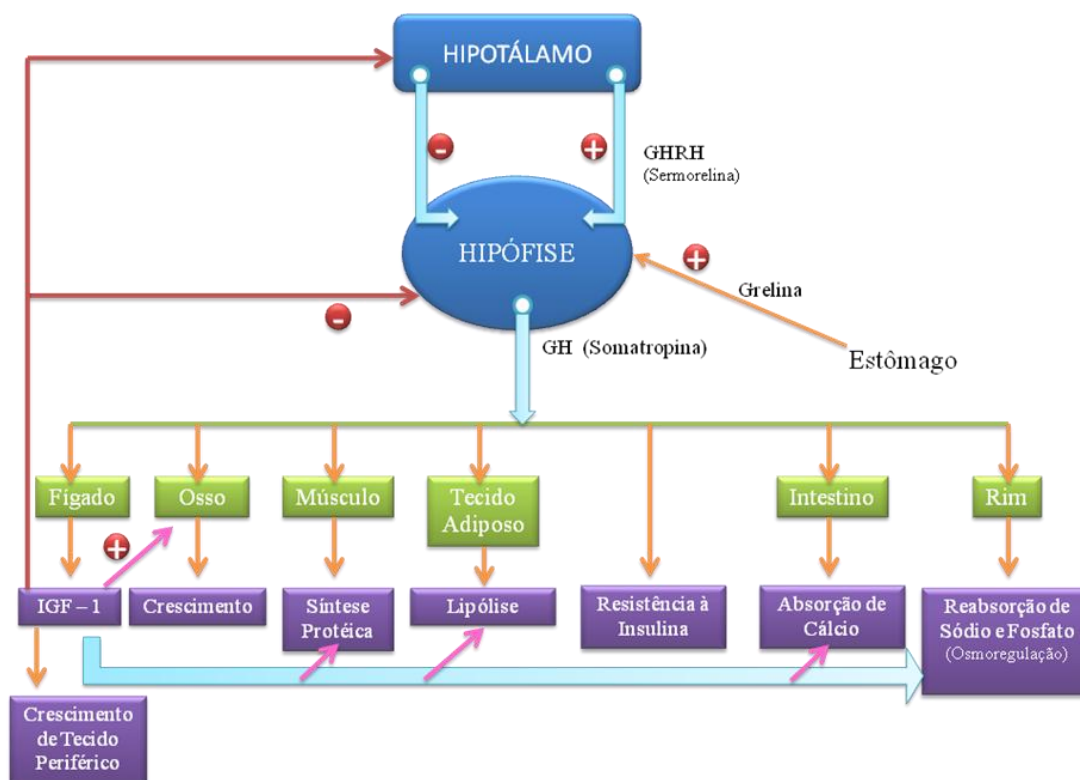


Figura 8 - Representação esquemática da regulação da GH e suas ações biológicas em humanos. A hormona pode actuar directamente nos tecidos alvo ou indirectamente através do IGF-1 (factor de crescimento semelhante à insulina tipo 1)^[4,5,6]. GHRH: hormona libertadora de GH.

A secreção de GH varia com o género, o estado nutricional, o índice de massa corporal (IMC), a actividade física e o estado de saúde. Num período de 24 horas, a secreção de GH ocorre em picos periódicos de diferentes frequências, amplitudes e duração, sendo que os mais frequentes e amplos ocorrem no período da noite. Os padrões de produção de GH alteram-se durante o desenvolvimento humano, com uma maior taxa de produção durante as fases de gestação e puberdade e um decréscimo de aproximadamente 10 a 15 % a cada década a partir dos 20 até aos 70 anos^[7].

1.2. Complexo GH-GHR

Para que a GH desencadeie uma resposta terá primeiro que interagir com um receptor específico localizado na membrana plasmática das células alvo, o GHR. O GHR, que medeia as ações da GH, é expresso como um monómero e é membro da família de receptores de citocinas hematopoiéticas^[4,8-11]; tratando-se por isso de uma proteína transmembranar^[4,9]. Apresenta, deste modo, uma organização com três domínios: um domínio extracelular de ligação à hormona GH (246 aa), um segmento transmembranar único (24 aa) e um domínio citoplasmático (350 aa) não homólogo dentro da família de receptores^[9,11,12] (Figura 9).

O GHR é expresso em vários tecidos, mas apresenta uma expressão particularmente elevada no fígado, onde a GH induz uma produção substancial do factor de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-I)^[4].

Em 1992, Vos et al.^[9] descreveu o complexo GH-GHR 1:2, mostrando que duas moléculas de receptores se ligavam a uma molécula de GH usando os mesmos resíduos nos receptores, mas diferentes nos dois locais de ligação da GH. A interacção do GHR no local 1 da GH tem consideravelmente maior afinidade que o 2, havendo por isso uma ligação sequencial em que a ligação do local 1 (hélice 4) a um GHR facilita a ligação do local 2 (hélice 1) com o 2º GHR. O complexo 1:1 imita o primeiro passo na formação do complexo ternário, e é um pré-requisito para a ligação do segundo GHR. No entanto, existe um paradigma no que toca à apresentação do GHR antes da ligação da GH. Uma hipótese aponta que o ligando pode despoletar a dimerização de dois monómeros de receptores, enquanto uma segunda hipótese indica que o GHR se encontra na forma de dímeros pré-formados na superfície das células-alvo. A ligação da GH ao GHR induz alterações estruturais neste último, das quais a rotação das moléculas do receptor em relação ao par dimerizado é uma componente relevante^[4,13] (Figura 9).

O domínio extracelular do GHR contém uma cisteína ímpar (altamente conservada entre espécies) na posição 241 em estreita proximidade com a membrana, o que possivelmente pode estar envolvido na ligação covalente dos dímeros do GHR^[4]. Em 2002, Frank^[4] sugeriu que os GHRs não ligados ao ligando não contêm a ligação dissulfeto; esta ligação dos receptores induzida pela GH é um pré-requisito importante para a transdução de sinal eficiente via dimerização do receptor^[4,9] e pode apenas ser permitida quando as alterações conformacionais do GHR induzidas pela GH são atingidas^[4].

Uma vez que as citocinas de Classe I não apresentam actividade tirosina cinase intrínseca, a transdução de sinal intracelular é maioritariamente dependente da associação do domínio citoplasmático do GHR, nomeadamente um subdomínio rico em prolina, a uma proteína com actividade de tirosina cinase da família *Janus cinase 2* (JAK 2)^[13,14]. A via de transdução de sinal JAK-STAT pode observar-se esquematizada na Figura 9.

1.3. Terapia com Hormona de Crescimento Recombinante

O isolamento e identificação da GH ocorreram pela primeira vez na década de 50 a partir de glândulas pituitárias de cadáveres, começando então a ser usada clinicamente em 1957 e 1958 para a estimulação do crescimento em crianças com hipopituitarismo. Em 1979, a GH foi clonada pela primeira vez em *E. coli*, obtendo-se uma GH recombinante (rGH ou somatotropina) com um grupo metionina no N-terminal. A sua primeira utilização em humanos foi reportada na literatura em 1982^[15]. Actualmente, a terapia com rGH sob a

forma de solução injectável para administração via subcutânea encontra-se autorizada na Europa para as patologias descritas na Tabela 3^[16,17].

Tabela 3 - Lista de indicações para terapia com rGH subcutânea na Europa. Por perturbações no crescimento entende-se estatura actual inferior a -2,5 desvios padrão (DP) e estatura ajustada em relação à dos pais inferior a -1 DP^[16,17].

Indicações clínicas para terapia com rGH subcutânea na Europa	
Crianças	Adultos
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Perturbações do crescimento por défice da GH (DGH) em crianças com mais de 2 anos e adolescentes; ✓ Perturbações do crescimento associadas à Síndrome de Turner; ✓ Perturbações do crescimento associadas à insuficiência renal crónica em crianças na pré-puberdade; ✓ Perturbações do crescimento em crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional (SGA), com um peso e/ou comprimento à nascença inferior a -2 DP, que não atingiram o crescimento esperado (DP da velocidade de crescimento inferior a 0 durante o último ano) até aos 4 anos ou mais de idade; ✓ Perturbações do crescimento associadas à Síndrome de Prader-Willi. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Na Europa: pronunciada DGH (ou seja, apresentação de uma patologia hipotalâmica-hipofisária conhecida e pelo menos uma deficiência conhecida numa hormona da hipófise, que não a prolactina) com origem adulta ou na infância. ✓ Em Portugal: pronunciada DGH com início na infância, desde que se trate de DGH isolada.

O principal objectivo do tratamento com rGH em crianças de baixa estatura é aumentar o crescimento na infância e adolescência e incrementar a estatura adulta. Um possível predictor do ganho de estatura é a velocidade de crescimento durante o primeiro ano de tratamento com rGH^[18]. Em contraste com crianças pequenas, nas quais a eficácia primária da terapia com rGH é facilmente avaliada pela velocidade de crescimento e estatura final, os *end-points* para definir a capacidade de resposta à terapia com rGH em adultos são mais subtis e diversos. A qualidade de vida, níveis de IGF-I, factores de risco cardiovascular e composição corporal são todos monitorizados durante a terapia^[19].

No entanto, apesar dos anos de experiência em terapia com rGH, a estratégia terapêutica permanece praticamente imutável, isto é, continua-se a estipular as doses apenas conforme o peso ou superfície corporal sem ter em conta a variabilidade interindividual na sensibilidade à terapia^[20]. Essa variabilidade - até certo ponto relacionada com o IMC, a idade, o género e níveis de proteínas de ligação à GH^[19,21] - tem vindo a ser demonstrada em vários estudos quer através de mudanças na composição

corporal quer através de níveis séricos de IGF-I^[19]. Assim, embora os resultados terapêuticos obtidos sejam em média satisfatórios, observa-se uma grande variabilidade individual na resposta à terapia mesmo após o ajustamento para factores clínicos relevantes, havendo inclusive doentes que não conseguem atingir uma estatura normal para a idade^[20]. Existem factores que se podem relacionar com a variabilidade na capacidade de resposta ao tratamento com rGH (Tabela 4).

Tabela 4 - Factores relacionados com a variabilidade na capacidade de resposta ao tratamento com rGH.

Factor	Relação com a capacidade de resposta à hormona do crescimento
Idade	A interacção da capacidade de resposta com a idade pode ser explicada pela responsividade à GH relativamente alta numa idade mais jovem ^[18] .
Género	Um dos melhores preditores clínicos dos aumentos de IGF-I durante a terapia com rGH ^[22] . O estrogénio é conhecido por atenuar a produção de IGF-I, podendo por isso explicar parcialmente a variabilidade entre géneros ^[21,23] .
Dose de GH	É observada variação na resposta ao crescimento entre crianças a receberem a mesma dose de rGH ^[24] . A dose de GH administrada apresenta uma relação com a resposta de crescimento, embora a mesma seja atenuada durante o segundo ano de terapia, durante o qual deixa de se administrar a dose de rGH “fixada por protocolo” que se administrava no primeiro ano, e se passa a administrar um regime de dose personalizada ^[25] .
Tempo de tratamento	O efeito da terapia com rGH a longo prazo (2 a 10 anos) na taxa de crescimento de crianças com baixa estatura idiopática (BEI) e síndrome de Turner é continuado, o que leva a um aumento da estatura adulta num nível acima da estatura adulta prevista e acima da estatura adulta de crianças controlo não tratadas. Dos que atingem esse aumento, 50% ultrapassam 5 cm acima a estatura adulta prevista, mas poucos alcançam a estatura média dos seus pais ^[26] . Já outros estudos não comprovam o mesmo ^[7] .

Com base em dados de crianças de baixa estatura tratadas com rGH, têm sido construídos modelos para prever o crescimento de indivíduos com e sem DGH em resposta ao tratamento com rGH^[24,27,28]. Estes modelos fornecem uma medida indirecta da resposta individual à rGH e permitem não só decidir quando tratar ou não, como também fazer

previsões a respeito da dose de rGH necessária para atingir uma estatura alvo definida. Esta possibilidade de individualização da terapêutica e sua eficácia foi demonstrada em 2009 no estudo de Kriström et al^[24]. Em termos gerais, as variáveis analisadas na maior parte dos modelos desenvolvidos até ao momento foram relacionadas com: nascimento (peso, estatura, género); potencial genético (estatura dos pais); início do tratamento (idade, estatura, peso, estado puberal); parâmetros laboratoriais (sobretudo pico máximo de GH em testes de estimulação); modalidade terapêutica (dose, frequência das injecções, duração do tratamento).

Muitos médicos experientes no controlo dos doentes com hipopituitarismo aplicam uma estratégia de titulação de dose em que controlam o IGF-I sérico (dependente da rGH e marcador principal do excesso de dose), mostrando-se aparente que os requerimentos individuais para a rGH variam consideravelmente entre doentes.

1.4. Farmacogenética

Nas últimas décadas tem-se assistido a uma imensa evolução dos estudos moleculares e embora haja, actualmente, evidência da influência genética sobre o crescimento humano, as variáveis genéticas envolvidas na capacidade de resposta à terapia com rGH permanecem consideravelmente incompreendidas^[29]. Nos últimos anos foram desenvolvidos os primeiros trabalhos nesse sentido, tendo como matéria de estudo fundamental o gene do GHR, uma vez que esta é a primeira molécula-chave envolvida na intervenção das acções da GH. Em 2004, um estudo instaurou a era da farmacogenética na terapia com rGH e introduziu a noção de que variações comuns em genes envolvidos no eixo GH-IGF-I poderiam exercer uma função no prognóstico de resposta à terapia com rGH^[25]. Os polimorfismos destes genes têm sido estudados por se acreditar serem responsáveis por algumas das variações na secreção de GH e sensibilidade à mesma^[24]. Um dos factores genéticos considerados responsáveis pela variação na resposta ao tratamento com rGH é um polimorfismo frequente no gene do GHR, que consiste na presença ou deleção do exão 3. Neste sentido, o conhecimento do genótipo individual relativo ao GHR é útil na antecipação da resposta e evolução do tratamento com rGH, uma vez que diferentes genótipos de GHR podem modificar a capacidade de resposta à hormona.

1.5. Polimorfismo do Gene do GHR

O GHR é codificado por um único gene com 87 kb de extensão que se encontra localizado no *locus* p13.1-p12 do cromossoma 5^[14,12,30,31]. O gene contém 9 exões codificantes, numerados de 2 a 10, como ilustrado na Figura 9.

O domínio extracelular do receptor da hormona de crescimento humano é heterogéneo devido à existência de um polimorfismo frequente causado por uma deleção genómica que inclui o exão 3, resultando numa modificação da região N-terminal da

proteína^[12]. Deste modo, conforme a retenção ou deleção do exão 3 no gene do GHR (alelo fl e d3, respectivamente), podem identificar-se duas isoformas do GHR em humanos: isoforma com comprimento total (fl-GHR) e isoforma com deleção do exão 3 (d3-GHR)^[12,32].

Segundo Pantel et al. em 2003^[12], estudos de correlação fenótipo-genótipo forneceram evidências *in vivo* e *in vitro* contra o mecanismo de *splicing* alternativo para a origem das duas isoformas do GHR, mecanismo esse defendido até então por vários autores^[31]. No seu estudo, Pantel et al.^[12], forneceram evidências directas contra o *splicing* alternativo do exão 3 do gene do GHR, confirmando também a hipótese de transmissão mendeliana. Segundo Pantel et al.^[12], o polimorfismo do exão 3 do gene do GHR resulta de uma única recombinação homóloga intracromossomal entre dois retroelementos (sequências de Ácido Desoxirribonucleico - ADN - derivadas de um retrovírus) quase idênticos junto ao exão 3 (o que imita o *splicing* alternativo entre duas sequências retrovirais que ladeiam o exão deletado). Durante a divisão celular, essas sequências flanqueadoras podem sofrer recombinação. Assim, é possível originarem-se as duas isoformas diferentes do GHR (fl-GHR e d3-GHR)^[12]. A isoforma d3-GHR pode ser tanto homozigota (d3/d3-GHR) como heterozigota (fl/d3-GHR)^[12]. Pantel et al.^[12] notaram que a deleção do exão 3 origina uma cadeia de ADN sem esse exão e apenas com um único dos 2 retroelementos que se podem observar aquando da retenção do exão 3 (Figura 9). Essas observações levaram a assumir que a diferença de tamanho de 2,7 kb entre os alelos d3 e fl se deve a uma deleção num alelo fl ancestral e que a recombinação não poderia ser intercromossomal, já que assim se gerava um cromossoma recíproco com uma duplicação do exão 3, caso esse que não foi detectado nas populações estudadas.

Apesar de estudos iniciais terem documentado um padrão de expressão com especificidade tecidual^[33], investigações subsequentes demonstraram que a expressão da isoforma d3-GHR é específica para o ser humano e transmitida como uma característica mendeliana^[12,32].

Cerca de 50% da população europeia é homo ou heterozigota em relação ao alelo d3, o qual é dominante sobre o alelo fl^[25]. A distribuição de genótipos na população Caucasiana (tanto controlos como doentes) tem-se mostrado uniforme em vários estudos: 50-55% fl/fl, 30-35% fl/d3 e 10-20% d3/d3^[12,19,25,30,34-37].

A deleção em causa resulta na perda de um potencial local de glicosilação entre o exão 3 e 4^[8-10,33] e produz a ausência dos resíduos de aa 7-28 no receptor mais a substituição do aa aspartato por alanina próximo do terminal N correspondente ao domínio de ligação da GH^[8,10,12,33]. Esta última alteração envolve um aa altamente conservado e leva a uma mudança na carga, tamanho e hidrofobicidade do domínio extracelular do receptor^[33]. Apesar de o *fold*ing global do domínio extracelular não ser alterado porque o

padrão da ligação dissulfeto intramolecular do mesmo domínio não é afectado, a deleção origina mudanças conformacionais subtis no domínio extracelular. Tal facto sugeriu a vários investigadores poder afectar a expressão ou função do receptor alterando, por exemplo, a ligação hormona-receptor, a dimerização dos monómeros de GHR, a transdução de sinal, o transporte, a estabilidade e a ligação a outros ligandos^[25]. No entanto, apesar de haver estudos que concluem haver modificações funcionais^[37], inclusive melhores actividades transcripcionais^[25,38], várias análises têm demonstrado que tais alterações não afectam as funções metabólicas conhecidas da GH^[33], nem a afinidade, capacidade de ligação ou de internalização de ambas as isoformas do GHR, podendo mesmo, aliás, facilitar a activação do GHR induzida pelo ligando^[8,10,33].

As consequências funcionais do encurtamento do terminal N do GHR continuam desconhecidas^[10,33,37] e as opiniões e resultados de vários estudos permanecem controversos no que diz respeito à relação entre o genótipo do GHR e a resposta à terapia com rGH (Tabela 5).

O gene do GHR mostra-se um candidato natural para a avaliação da farmacogenética na terapia de reposição da GH devido à sua importância para os efeitos da hormona. A isoforma d3-GHR tem sido estudada mais extensivamente devido à sua elevada frequência na população europeia, à sua expressão individual e não dependente do tecido^[19] e às suas possíveis implicações na resposta ao crescimento por tratamento com rGH em diferentes grupos de crianças de baixa estatura. No entanto, existe controvérsia entre os diversos estudos relativamente à influência do polimorfismo em questão na capacidade de resposta à GH.

Tabela 5 - Resumo de alguns estudos sobre o efeito do genótipo d3-GHR na resposta à terapia com rGH após 1 ano.

Patologia	Referência e tamanho da amostra	Efeito do polimorfismo d3 na resposta à terapia com rGH
DGH	Jorge et al., 2006 ^[29] (N=58)	Aumento da VC, mas sem efeito no ganho em estatura final para o genótipo com pelo menos um alelo d3.
	Blum et al., 2006 ^[39] (N=107)	NS
	Wan et al., 2007 ^[40] (N=154)	NS
	Räz et al., 2008 ^[36] (N=181)	VC inicial maior, mas sem efeito na estatura final para os genótipos fl/d3 e d3/d3.
	Barbosa et al., 2009 ^[19] (N=124)	NS
	Wassenaar et al., 2009 ^[18] (Meta-análise)	O desvio padrão do aumento da estatura e a VC durante o 1º ano de tratamento com rGH é significativamente aumentada na pré-puberdade para o genótipo com pelo menos um alelo d3.
Síndrome de Turner	Binder et al., 2006 ^[34] (N=53)	Aumento da VC em qualquer dos genótipos com o alelo d3.
SGA	Carrascosa et al., 2006 ^[41] (N=68)	NS
	Binder et al., 2006 ^[34] (N=60)	Aumento da VC e estatura final para o genótipo com pelo menos um alelo d3.
	Tauber et al., 2007 ^[35] (N=240)	
	Audí et al., 2008 ^[42] (N=219)	NS
	Carrascosa et al., 2008a ^[43] (N=49)	NS
BEI	Carrascosa et al., 2008b ^[44] (N=106)	NS
SGA e BEI	Santos et al., 2004 ^[25] (N=76/96)	Aumento da VC em qualquer dos genótipos com o alelo d3.

NS: não significativo.

VC: velocidade de crescimento

N: nº de indivíduos estudados

Assim, e tendo em conta a ausência de dados na população portuguesa relativamente à prevalência do referido polimorfismo, ressalta-se a importância do seu estudo no presente trabalho de investigação.

O presente estudo teve como objectivos:

- a) determinar a prevalência do polimorfismo do exão 3 do GHR na população portuguesa;
- b) correlacionar o polimorfismo do exão 3 do GHR com a estatura na população portuguesa sem perturbações do crescimento;
- c) avaliar a influência do polimorfismo do exão 3 do GHR sobre a resposta à terapêutica com rGH em crianças com DGH e Síndrome de Turner.

Desta forma, pretende-se tentar esclarecer a influência do polimorfismo estudado no processo de crescimento e reunir ferramentas para que a individualização da terapêutica com rGH se torne uma realidade.

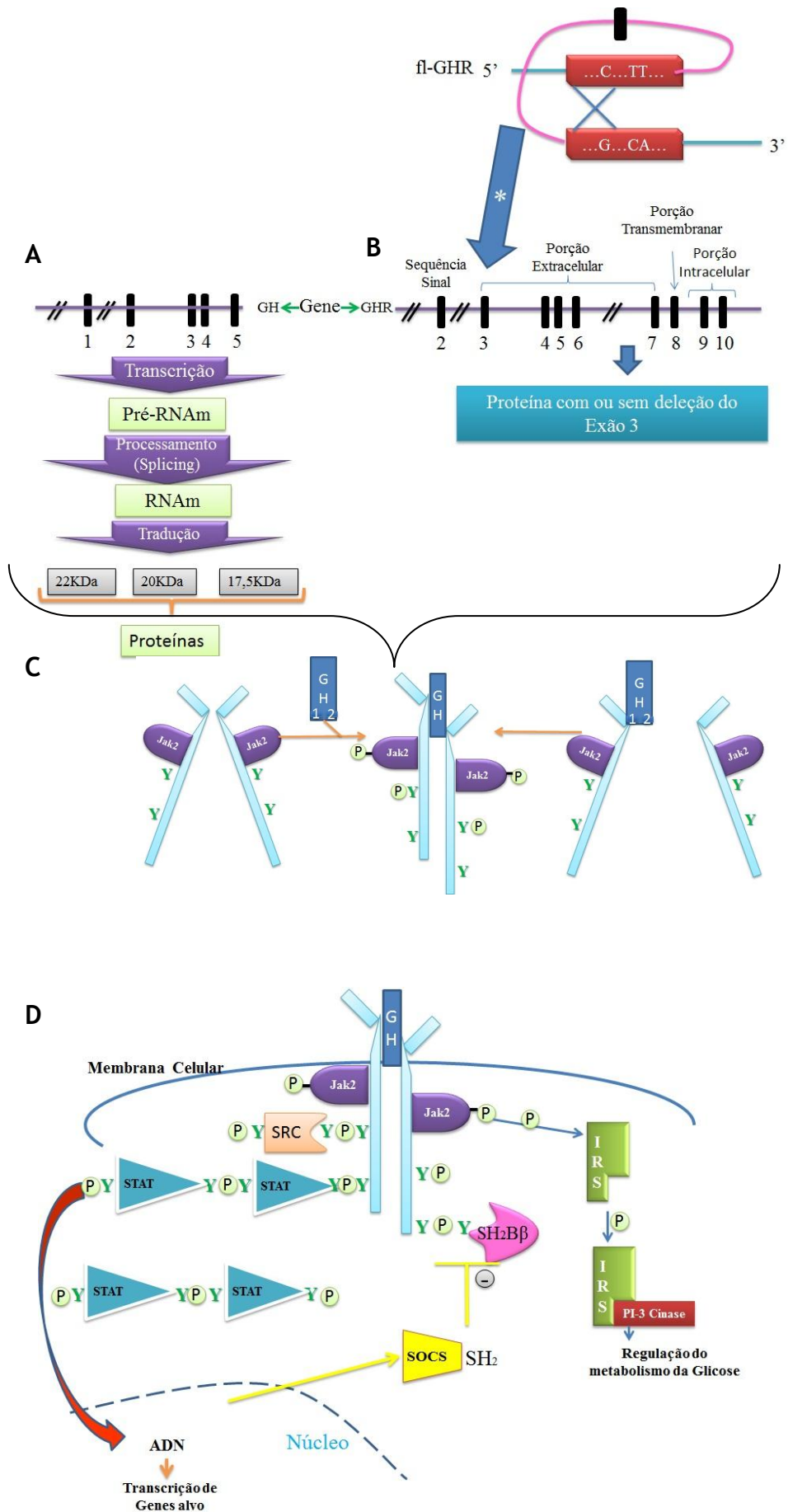


Figura 9 - Esquema representativa da expressão genética da GH e GHR, do complexo GH-GHR e via de sinalização JAK-STAT. (Continua)

(Continuação)

A: Representação esquemática do gene da GH e das principais isoformas resultantes do splicing alternativo^[3,45]. ■ : exões.

B: Representação esquemática do gene do GHR e exões (■) envolvidos na expressão de cada região do receptor^[14]. * em caso de ocorrer recombinação homóloga intracromossomal entre dois retroelementos, origina-se um gene com deleção de uma região que inclui o exão 3^[12].

C: Representação das duas hipóteses para a formação do complexo GH-GHR: a) a GH liga-se ao receptor pré-dimerizado; b) a GH despoleta a dimerização de dois monómeros de receptores. A interacção do GHR no local 1 da GH tem consideravelmente maior afinidade que o 2, havendo por isso uma ligação sequencial em que a ligação do local 1 a um GHR facilita a ligação do local 2 com o 2º GHR. A ligação da hormona ao receptor induz neste alterações conformacionais^[4,15].

D: Representação da via de sinalização JAK-STAT despoletada pela GH^[13,14,46,47]. A ligação da hormona aos receptores desencadeia alterações conformacionais no domínio citoplasmático dos mesmos, activando a JAK2 (Janus cinase 2). Uma vez com a actividade tirosina cinase estimulada, a JAK 2 desencadeia fosforilações tirosil (P) quer a si própria quer aos resíduos de tirosina (Y) do domínio citoplasmático do GHR. Esses locais de fosforilação actuam como locais de ligação para proteínas com locais de interacção tirosina (Y), as quais são posteriormente fosforiladas pela JAK2 alterando as suas actividades enzimáticas inatas e providenciando locais de ligação adicionais. STAT: *signal transducer and activators of transcriptin* (principalmente 5B); após formar homo e heterodímeros com outras STAT fosforiladas, deslocam-se para o núcleo da célula onde se ligam a sequências de ADN específicas e activam a transcrição de genes alvo. SOCS: proteínas da família *suppressor of cytokine signaling* (principalmente SOCS 1, 2, 3 e CIS) que medeiam a finalização cascata de sinalização. SH2: domínio de interacção fosfotirosina *SRC Homology 2*. IRS: *insulin receptor substrate*; a sua fosforilação é promovida pela JAK2 sem envolver resíduos de tirosina fosforilados do receptor. PI-3 cinase: fosfoinositido 3-OH cinase; activa-se pela ligação ao IRS. Não se correlacionou nenhuma resposta específica á GH com a activação da via MAP cinase, apesar de esta ser activada pela hormona.

2. Materiais e Métodos

2.1. População estudada

O estudo incidiu sobre uma população de voluntários sem perturbações de crescimento e uma população de indivíduos submetidos a terapia com rGH.

Foi estudada uma população de 238 voluntários (91 do sexo masculino, 147 do sexo feminino, média de idades $31,2 \pm 14,3$ anos) recrutados a partir de postos de recolha de sangue do Instituto Português de Sangue da Região Centro. Foram recolhidos os dados relativos ao sexo, idade, naturalidade, e estatura através de um estadiómetro. A cada indivíduo foram colhidos 10 mL de sangue venoso periférico em tubos com EDTA, para isolamento do ADN.

Foi ainda estudada uma população de 20 doentes submetidos a tratamento com rGH em várias unidades de saúde portuguesas, consistindo em 11 doentes com deficiência isolada ou combinada de GH e 9 doentes com Síndrome de Turner. Foram recolhidos os dados clínicos e auxológicos referentes ao primeiro ano de tratamento com rGH. Todos os doentes analisados completaram pelo menos 1 ano de terapia subcutânea diária com rGH, numa dose média de 0,6 UI/kg/semana nos doentes com deficiência de GH e de 0,7 UI/kg/semana nos doentes com Síndrome de Turner (1 mg = 3 UI). A designação comercial da rGH foi variável entre as várias instituições envolvidas. A cada doente foram colhidos 5 a 10 mL de sangue venoso periférico em tubos com EDTA, ou 2 a 3 gotas de sangue capilar em cartões de arquivo (FTA Whatman) para isolamento do ADN.

Todos os participantes, ou os seus representantes legalmente autorizados, deram o seu consentimento informado. Este estudo foi conduzido de acordo com princípios éticos segundo as orientações da Declaração de Helsínquia e foi aprovado pelas Comissões de Ética do Instituto Português de Sangue e da Faculdade de Ciências da Saúde (UBI).

2.2. Extracção e Quantificação de ADN

2.2.1. A partir de sangue fresco pelo método *salting-out*

A maior parte das amostras de ADN genómico para posterior genotipagem foram obtidas a partir dos leucócitos de sangue periférico dos indivíduos incluídos no presente estudo através do método *salting out*. Este método consiste em provocar, sequencialmente, a lise de eritrócitos, a lise de leucócitos, a precipitação de proteínas e finalmente a de ADN, como a seguir descrito.

Lise de eritrócitos. Transferiram-se 10 mL de sangue periférico (colhido em ácido etilenodiamino tetra-acético - EDTA) para um tubo de falcon de 50 mL identificado. Seguidamente, lavaram-se os tubos de colheita com aproximadamente 10 mL de tampão de lise *Red Blood Cell Lysis* (RBC) gelado (RBC: 155 mM NH₄Cl; 20 mM KHCO₃; 0,1 mM Na₂EDTA; pH 7,4). Deitaram-se 20 mL de tampão de lise RBC gelado no tubo de falcon. Agitou-se no Vórtex e foram incubadas no gelo durante 15 minutos realizando inversões frequentes. De seguida centrifugaram-se (*Allegra™ X-22R Centrifuge da Beckman Coulter*) a 2500 rotações por minuto (rpm) durante 10 minutos, a 4°C. Por fim, decantou-se e rejeitou-se o sobrenadante sem perder o *pellet* de células. Enquanto o *pellet* esteve vermelho repetiram-se os passos acima descritos lavagem, incubação e centrifugação.

Lise de leucócitos. Agitou-se o *pellet* no Vórtex até que estivesse completamente ressuspendido. Posteriormente, adicionaram-se 5 mL de tampão *Secondary Extraction* (SE) (75 mM NaCl; 25 mM Na₂EDTA; pH 8,0), 12,5 µL de proteinase K (20 mg/mL) e 500 µL de dodecil sulfato de sódio a 10%. Os tubos ficaram a incubar (*Dry Bath System da Star Lab*) durante a noite (ou no mínimo 6 horas) a 55°C.

Precipitação de proteínas. Adicionaram-se 3 mL de NaCl saturado (6 M) e incubou-se a 55°C durante 10 minutos. Depois, agitaram-se no Vórtex durante 25 segundos e levou-se a centrifugar a 4000 rpm, durante 30 minutos, a 15°C.

Precipitação de ADN. Decantou-se o sobrenadante (evitando a espuma) para um novo tubo de falcon de 50 mL identificado, ao qual se adicionou etanol a 100% frio em cerca de 2 vezes o volume do sobrenadante. Inverteram-se gentilmente os tubos de falcon cerca de 50 vezes, observando a formação do novelo de ADN. De seguida, centrifugou-se a 4500 rpm durante 5 minutos a 4°C. Decantou-se e rejeitou-se o sobrenadante, colocando-se depois o falcon invertido sobre papel absorvente. Adicionaram-se 10 mL de etanol frio a 70% e inverteu-se algumas vezes. Ulteriormente, levou-se a centrifugar a 4500 rpm durante 5 minutos, a 4°C. Descartou-se o sobrenadante e transferiu-se o *pellet* de ADN para um tubo de microcentrífuga de 1,5 mL, deixando-se secar durante cerca de 30 minutos. Adicionou-se 1 mL de tampão *Tris-EDTA* (TE: 10 mM *Tris*; 1 mM EDTA; pH 8,0) (ou ajustou-se o volume de TE adicionado ao tamanho do *pellet* de ADN obtido). Finalmente, deixou-se em agitação lenta e permanente (*Programmable Rotator Mixer da Star Lab*) durante a noite e à temperatura ambiente.

Procedeu-se então à quantificação do ADN (µg/µL) por espectrofotometria em *Nanophotometer da Implen*.

2.2.2. A partir do kit Whatman FTA

O ADN genómico de alguns doentes foi extraído dos leucócitos a partir das suas amostras sanguíneas impregnadas em cartões FTA (*Whatman FTA Kit*). Este método de extracção baseia-se na retenção das moléculas de ADN no cartão FTA.

Do cartão FTA com a amostra de sangue periférico retirou-se um pequeno disco com cerca de 1,2 mm de diâmetro, o qual foi colocado num tubo de microcentrifuga devidamente identificado. Adicionaram-se 200 µL de reagente de purificação FTA (*Whatman Cat n° WB120204*) e incubou-se durante 5 minutos à temperatura ambiente com possível agitação manual moderada. Com uma pipeta, removeu-se e descartou-se todo o reagente de purificação FTA. Os passos de lavagem e incubação foram repetidos duas vezes.

De seguida, adicionaram-se 200 µL de tampão TE (10 mM Tris; 0,1 mM EDTA; pH 8,0) e incubou-se durante 5 minutos à temperatura ambiente. Com uma pipeta, removeu-se todo o tampão TE e repetiu-se uma vez a lavagem com TE e incubação. Os cartões foram deixados a secar à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora.

2.3. Genotipagem

Após extracção do ADN genómico, foi efectuada a genotipagem de todas as amostras de doentes e indivíduos voluntários sem perturbações de crescimento quanto à distribuição dos alelos fl e d3. Seguiu-se para o efeito a metodologia descrita por Pantel et al., 2000^[12].

A partir de cerca de 300 ng de ADN das amostras, procedeu-se à amplificação de um fragmento do gene do GHR que inclui o exão 3. Para tal, recorreu-se a uma reacção de polimerização em cadeia (PCR) *Multiplex (T100™ Thermal Cycler da Bio Rad)* envolvendo 3 *primers* a 10 µM que delimitam a zona do gene com o exão 3: um *primer sense* (G1: 5'-TGTGCTGGTCTGTTGGTCTG-3') e dois *primers antisense* (G2: 5'-AGTCGTTCTGGGACAGAGA-3'; G3: 5'-CCTGGATTAACACTTTGCAGACTC-3'). Em cada reacção, para um volume final de 25 µL, usaram-se 12,5 µL de *Supreme NZYtaq 2x Green Master Mix* da *Nzytech*, 8,3 µL de H₂O, 1 µL de MgCl₂ 50 mM, 1,25 µL de *primer* G1, 0,3 µL de *primer* G2 e 0,6 µL de *primer* G3 (com os reagentes mantidos em gelo e previamente misturados e centrifugados). As amostras foram brevemente centrifugadas antes de seguirem para o termociclador. As condições de amplificação foram as seguintes: passo inicial de desnaturação a 95°C durante 5 minutos seguido de 35 ciclos de desnaturação a 95°C durante 30 segundos, de hibridização a 64°C durante 30 segundos e de extensão a 72°C durante 30 segundos; o último ciclo de extensão foi de 10 minutos a 72°C.

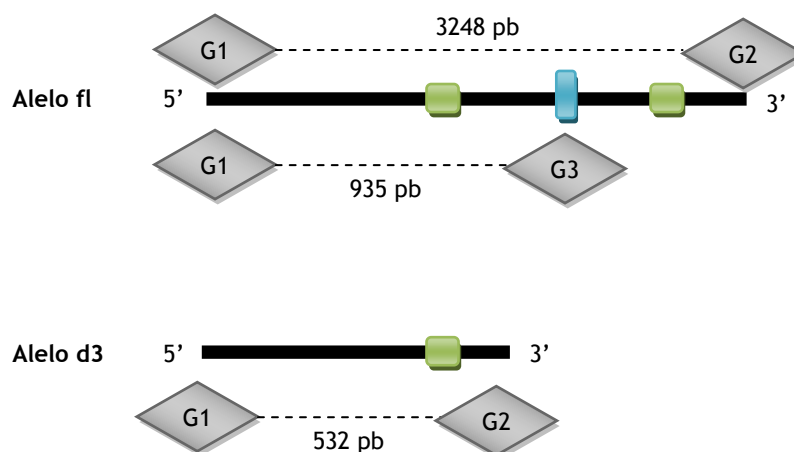


Figura 10 - Esquema representativo dos dois tipos de alelos do GHR referentes ao exão 3 e actuação dos *primers* G1, G2 e G3 sobre os mesmos. Símbolos: ■ sequência de nucleótidos; ◊ *primer*; ■ sequência de repetição; □ exão 3.

2.4. Electroforese

As amostras amplificadas foram analisadas por electroforese num gel de agarose (*Seakem® LE Agarose da Lonza*) a 1% corado com brometo de etídeo a 50 mM (1µL/mL de gel). Para as últimas amostras analisadas o gel de agarose já foi corado com reagente *Green Safe* a 50 mM (1µL/mL de gel). As bandas obtidas pela amplificação dos fragmentos pretendidos foram analisadas com luz UV (*Transiluminador Uvitec Cambridge*) por comparação aproximada das bandas relativas ao marcador (*VC 100 bp Plus DNA Ladder da Vivantis*). Assim, as bandas com 935 pb representaram o alelo fl (amplificado especificamente pelos *primers* G1 e G3), enquanto as de 532 pb caracterizaram o alelo d3 (amplificado especificamente pelos *primers* G1 e G2).

2.5. Sequenciação

Foram seleccionadas aleatoriamente 3 amostras de indivíduos representando os 3 possíveis genótipos no que respeita ao exão 3 do GHR para confirmação dos resultados de genotipagem através de sequenciação do ADN. Realizou-se PCR e electroforese para essas amostras (como acima indicado) de forma a confirmar a ausência de contaminação.

Seguidamente, correram-se os produtos de PCR das amostras heterozigotas num gel de agarose *Low Melting* a 2,5% e realizou-se o isolamento das bandas de ADN utilizando o *JETquick Gel Extraction Spin Kit da Genomed*, como a seguir descrito.

Solubilização da agarose. Sob a luz UV do Transiluminador e com protecção específica (protecção de face) cortaram-se as bandas de gel respectivas a cada alelo e foram colocadas em tubos *ependorf* para posterior purificação. Uma vez que as bandas de gel tinham agarose superior a 2%, adicionaram-se 600 µL de solução L1 por 100 mg de

gel, sendo que o máximo de gel por coluna são 400 mg. Para bandas superiores a 300 mg, incubou-se durante 20-30 minutos à temperatura ambiente.

Enchimento da coluna. Colocou-se uma coluna de purificação num tubo colector de 2 mL e adicionou-se a mistura resultante do passo anterior. Centrifugou-se a 12000 g durante 1 minuto e descartou-se o remanescente do tubo. Quando o peso da banda inicial foi superior a 250 mg, procedeu-se a um passo de lavagem adicional acrescentando 500 µL de solução L1 à coluna, incubou-se 1 minuto à temperatura ambiente e centrifugou-se novamente a 12,000 g durante 1 minuto, descartando o remanescente do tubo.

Lavagem da coluna. Ainda com a coluna de purificação no tubo, adicionaram-se 500 µL de tampão L2 reconstituído e centrifugou-se a 12000 g durante 1 minuto. O remanescente do tubo foi descartado e voltou-se a centrifugar durante 1 minuto a 12000 g.

Eluição do ADN. O tampão de eluição foi pré-aquecido a 67°C e adicionaram-se apenas 30 µL do mesmo no centro da coluna. Esperou-se 1 minuto e procedeu-se à centrifugação a 12000 g durante 1 minuto., descartando-se desta vez a coluna.

Electroforese. Para confirmação da extracção de ADN, prepararam-se as amostras para a electroforese (1 µL de *Loading Buffer*, 2 µL de H₂O e 2 µL de amostra), que se realizou num gel de agarose (*Seakem® LE Agarose da Lonza*) a 1%.

Os produtos de PCR das amostras homozigotas foram purificados com base no protocolo do *kit Wizard® SV Gel and PCR Clean-Up System*, da *Promega*, como a seguir descrito.

Enchimento da coluna. Adicionou-se *Membrane Binding Solution* aos produtos de PCR em igual volume destes e transferiu-se para uma coluna de purificação colocada num tubo colector deixando-se incubar durante 1 minuto à temperatura ambiente. Centrifugou-se a 14000 rpm durante 1 minuto e descartou-se o remanescente do tubo.

Lavagem da coluna. De seguida lavou-se a coluna com 700 µL de *Membrane Wash Solution* e centrifugou-se durante 1 minuto a 14000 rpm descartando-se o remanescente do tubo. O passo de lavagem, centrifugação e descarte do remanescente foi repetido, mas usando apenas 200 µL de solução e centrifugando durante 5 minutos.

Eluição do ADN. Por fim, a coluna foi colocada num tubo novo. Adicionaram-se 80 µL de TE no centro da coluna e após incubação à temperatura ambiente durante 1 minuto, centrifugou-se a 14000 rpm durante 2 minutos, descartando-se, desta vez, a coluna.

Electroforese. Para confirmação da extracção de ADN, prepararam-se as amostras para a electroforese (1 µL de *Loading Buffer*, 2 µL de H₂O e 3 µL de amostra), que se realizou num gel de agarose (*Seakem® LE Agarose da Lonza*) a 1%.

Por fim, realizou-se a sequenciação seguindo o protocolo do *GenomeLab™ Dye Terminator Cycle Sequencing with Quick Start Kit* para o sequenciador *GenomeLab™ GeXP, Genetic Analysis System* da *Beckman Coulter*.

Preparação da reacção de sequenciação. A reacção de sequenciação foi preparada com os reagentes mantidos no gelo e previamente misturados e centrifugados. Num tubo de 0,2 mL, adicionaram-se, para 20 µL de volume final, 11 µL de H₂O, 0,5 µL de ADN, 0,5 µL de *primer* e 8 µL de *DTCS Quick Start Master Mix*. O *primer* G1 foi adicionado em todos os tubos; os *primers* G2 e G3 adicionaram-se aos tubos relativos às amostras de ADN com e sem deleção, respectivamente. As amostras foram brevemente centrifugadas antes de seguirem para o termociclador.

Programa do termociclador. As condições de amplificação foram as seguintes: 35 ciclos de 20 segundos a 96°C, de 20 segundos a 50°C e de 4 minutos a 60°C; conclui-se com um período de 10 minutos a 4°C.

Precipitação do ADN com etanol. Num tubo de microcentrifuga, adicionaram-se 5 µL de *Stop Solution/Glycogen* previamente preparada (2 µL de acetato de sódio a 3 M e pH 5,2; 2 µL de Na₂-EDTA a 100 mM e pH 8,0; e 1 µL de glicogénio a 20 mg/mL de glicogénio) transferindo-se de seguida a reacção de sequenciação. Adicionaram-se 60 µL de etanol/dH₂O gelado (-20°C) a 95% (v/v) seguido de agitação e centrifugação a 14000 rpm e 4°C durante 15 minutos. O sobrenadante foi cuidadosamente removido com uma micropipeta e o *pellet* sujeito a lavagem com 200 µL de etanol/dH₂O gelado (-20°C) a 70% (v/v). Centrifugou-se novamente a 14000 rpm e 4°C durante 3 minutos e removeu-se o sobrenadante com uma micropipeta, deixando então secar o *pellet*. Quando seco, este foi ressuspendido com 40 µL de *Sample Loading Solution*.

Preparação da amostra para o sequenciador. As amostras foram transferidas para os poços de uma placa apropriada do sequenciador e coberta com óleo mineral. Deste modo, as amostras ficaram prontas para introdução no sequenciador.

2.6. Tratamento estatístico

Após a análise da prevalência de cada um dos 3 genótipos possíveis relativamente ao polimorfismo estudado, calculou-se o desvio ao equilíbrio de *Hardy-Weinberg*. Utilizou-se o *software SPSS Statistics 20* da *IBM* para o tratamento dos resultados obtidos para os indivíduos sem perturbações de crescimento: elaborou-se um histograma ilustrativo da distribuição de estaturas em indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 30

anos; executaram-se dois testes não-paramétricos para amostras independentes, após os resultados de testes de normalidade (*Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk*) darem negativos para as estaturas relativas quer aos 3 tipos de genótipos, quer ao genótipo fl/fl e conjunto dos genótipos fl/d3 e d3/d3. Para o tratamento dos resultados referentes à amostra de doentes, foi usado o *software Nutropin GenenCalc (2012 Genentech USA, Inc.)* que permitiu calcular o DP estatural antes da terapêutica com rGH e após um ano de terapia com a mesma. As diferenças de crescimento correspondentes a cada genótipo foram analisadas pelo teste *t-Student* após verificar que as variáveis seguiam a normalidade.

3. Resultados

3.1. Extracções de ADN

Após a extracção de ADN a partir de sangue fresco pelo método de *salting-out*, procedeu-se à sua quantificação por espectrofotometria. Esta revelou uma média de 368 ng/ μ L e uma média do rácio entre a Absorvância a 260 e a 280 de 1,9.

3.2. Genotipagem e electroforese

Após os fragmentos de interesse do ADN genómico das amostras terem sido amplificados por PCR, procedeu-se à visualização dos resultados através de electroforese. Alguns exemplos dos resultados obtidos podem ser observados na Figura 11.

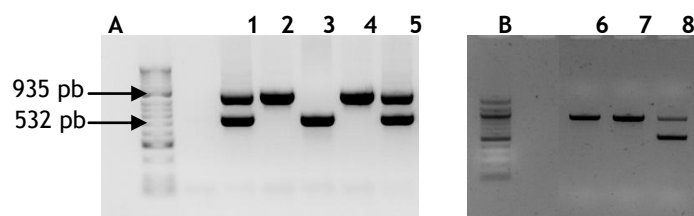
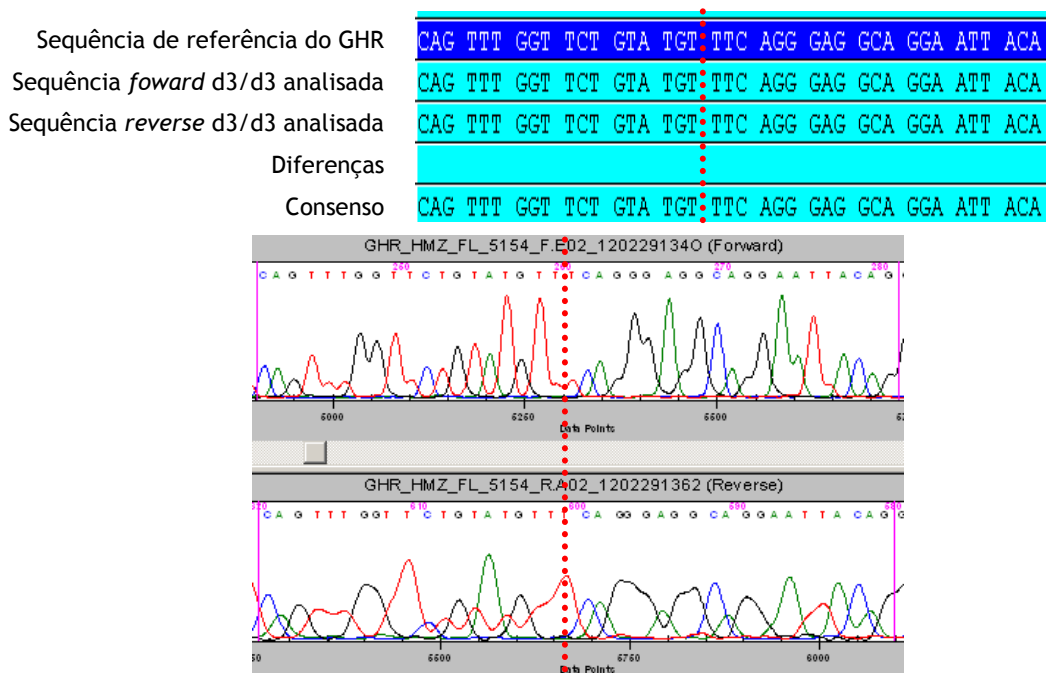


Figura 11 - Resultados das electroforeses em gel de agarose a 1% para os produtos de PCR do gene GHR. A: amostras de indivíduos sem problemas de crescimento; método de extracção de ADN: *salting-out*. B: amostras de doentes a receber terapia com rGH; método de extracção: *kit Whatman FTA*. Amostras 1, 5 e 8: heterozigotas (fl/d3), representado por duas bandas no gel (uma banda de 935 pb e outra de 532 pb). Amostras 2, 4, 6 e 7: homozigotas para a não deleccção (fl/fl), representado por uma banda no gel (uma banda de 935 pb). Amostra 3: homozigota para a deleccção (d3/d3), representada por uma banda no gel (uma banda de 532 pb).

3.3. Sequenciação

Para a confirmação de que os fragmentos amplificados e observados no gel de agarose correspondem realmente aos fragmentos de 935 pb e 532 pb dos alelos fl e d3 do GHR, respectivamente, foi realizada a sequenciação dos fragmentos de amostras aleatórias com os 3 genótipos possíveis. Os resultados obtidos para as amostras homozigotas podem ser observados na Figura 12.

A



B

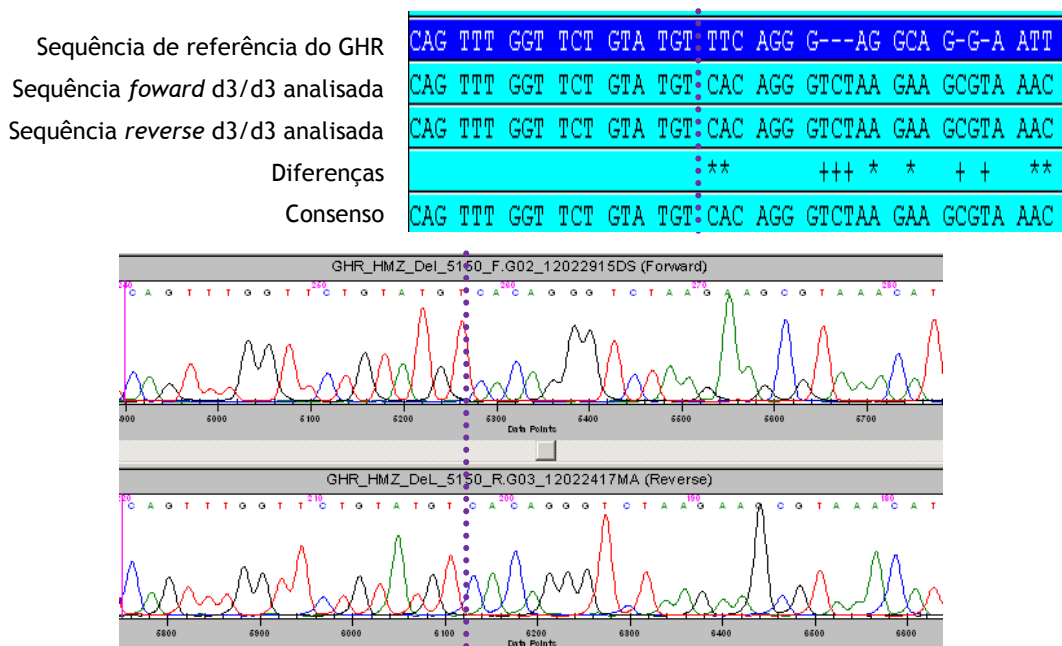


Figura 12 - Electroferograma da sequenciação realizada para uma amostra homocigota para a não deleção (fl/fl) (A) e uma amostra homocigota para a deleção (d3/d3) (B). Tracejado a vermelho: região de iniciação da deleção na amostra fl/fl. Tracejado a roxo: região de junção das duas extremidades do gene após deleção na amostra d3/d3.

3.4. Prevalência dos diferentes genótipos relativos ao polimorfismo do exão 3 do GHR numa população portuguesa

Neste estudo foram analisadas as amostras de ADN relativamente ao polimorfismo do exão 3 do GHR em 238 indivíduos sem perturbações de crescimento e com idades compreendidas entre os 18 e os 78 anos. Deste modo, verificou-se que os genótipos fl/fl, fl/d3 e d3/d3 apresentam uma prevalência na população portuguesa estudada de 43,7%, 46,2% e 10,1%, respectivamente. A prevalência dos genótipos com pelo menos um alelo d3 é de 56,3% (Tabela 6).

Tabela 6 - Prevalência dos diferentes genótipos relativos ao polimorfismo do exão 3 do GHR numa população portuguesa.

Prevalência	Genótipo relativo ao GHR			Total
	fl/fl	fl/d3	d3/d3	
N	104	110	24	238
%	43,7	46,2	10,1	100

N: nº de indivíduos estudados

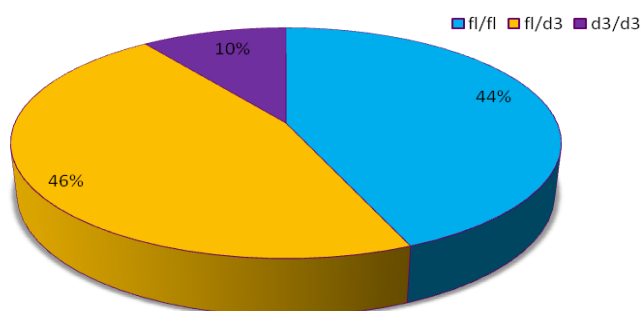


Figura 13 - Gráfico ilustrativo da prevalência do genótipo relativo ao polimorfismo do exão 3 do GHR numa população portuguesa.

De forma a confirmar se a população estudada se encontra em equilíbrio *Hardy-Weinberg*, testou-se o desvio ao mesmo através do teste Qui-quadrado de *Pearson*. Calcularam-se as frequências alélicas (67% e 33% para os alelos fl e d3, respectivamente) e as frequências genotípicas esperadas pelo equilíbrio de *Hardy-Weinberg* e determinou-se o valor de Qui-quadrado (0,42). O nível de significância a 5% para um grau de liberdade é de 3,84.

3.5. Relação da estatura com o genótipo relativo ao polimorfismo do exão 3 do GHR em indivíduos com idades entre os 18 e os 30 anos.

Nos 139 indivíduos voluntários sem perturbações de crescimento e com idades compreendidas entre os 18 e os 30 anos (a média de idades foi de 22 ± 3 anos) registou-se a sua estatura, que apresentou uma média de $167,04 \text{ cm} \pm 8,62 \text{ cm}$.

A Tabela 7 resume a relação do polimorfismo estudado com as estaturas dos indivíduos de idades compreendidas entre os 18 e os 30 anos sem perturbações de crescimento.

Tabela 7 - Estaturas para os diferentes genótipos relativos ao polimorfismo do exão 3 do GHR em indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 30 anos.

	Genótipo			p^a	p^b
	d3/d3	fl/d3	fl/fl		
N	15	56	68		
Estatura Mínima (cm)	156	148	150		
Estatura Máxima (cm)	187	183	192		
Média de estaturas (cm)	170,47	166,38	166,75	0,40	0,73
DP de estaturas (cm)	10,49	8,26	8,45		

Valor de p^a : valor de p do teste não-paramétrico para amostras independentes (teste *Kruskal-Wallis*) após o resultado do teste de normalidade (*Kolmogorov-Smirnov* e *Shapiro-Wilk*) dar negativo para as estaturas relativas aos 3 tipos de genótipos. Valor de p^b : valor de p do teste não-paramétrico (*Kruskal-Wallis*) para amostras independentes após o resultado do teste de normalidade (*Kolmogorov-Smirnov*) dar negativo para as estaturas relativas ao genótipo fl/fl e conjunto dos genótipos fl/d3 e d3/d3. N: n° de indivíduos estudados. DP: desvio padrão.

Como a normalidade das variáveis através dos testes *Kolmogorov-Smirnov* e *Shapiro-Wilk* (amostras superiores ou inferiores a 30, respectivamente) não se verificou, a análise estatística dos resultados obtidos foi realizada com um teste não-paramétrico para amostras independentes (teste *Kruskal-Wallis*), cujos valores de p foram superiores a 0,05 (Tabela 7). Como tal, conclui-se que, para um intervalo de confiança a 95% e para a população estudada, não existem diferenças entre as médias de estatura dos diferentes grupos de genótipos.

3.6. Relação entre o genótipo relativo ao polimorfismo do exão 3 do GHR e a capacidade de resposta à terapia com rGH em indivíduos com perturbações de crescimento

A Tabela 8 resume a relação entre o genótipo relativo ao polimorfismo do exão 3 do GHR e a capacidade de resposta à terapia com rGH em indivíduos com perturbações de crescimento.

Tabela 8 - Registo e tratamento de resultados referentes aos DP estaturais (cm) antes e após 1 ano de terapia com rGH para os diferentes genótipos relativos ao polimorfismo do exão 3 do GHR.

Diagnóstico	Aumento de DP estatural após 1 ano de tratamento		
	Genótipo fl/fl	Genótipo d3/d3 + d3/fl	Valor p^c
Deficiência de GH	(N=7) 0,80±0,81	(N=4) 0,77±0,92	0,198
Síndrome de Turner	(N=4) 0,35±0,43	(N=5) 0,48±0,50	0,485
Todos	(N=11) 0,61±0,69	(N=9) 0,58±0,71	0,328

DP: desvio padrão

N: nº de indivíduos estudados.

Valor p^c : valor de p para o teste *t-Student* após verificar a normalidade das variáveis (teste *Shapiro-Wilk*).

Após confirmar a normalidade das variáveis, realizou-se o teste *t-Student* para avaliar a existência de diferenças entre as médias do aumento do DP estatural dos dois grupos de genótipos. Uma vez que os valores de p foram superiores a 0,05 (Tabela 8), constata-se que, para um intervalo de confiança a 95% e para a população estudada, não existe diferença entre os dois grupos de genótipos analisados.

4. Discussão e conclusão

Devido à sua importância para os efeitos da GH e consequente influência na terapia com rGH, este estudo incidiu sobre o gene do GHR, nomeadamente um dos seus polimorfismos mais frequentes: presença ou deleção do exão 3^[19]. Os objectivos deste trabalho de investigação prenderam-se com o facto de não existirem, até ao momento, dados na população portuguesa relativamente à prevalência do referido polimorfismo. Além disso, é clara a existência de controvérsia entre os diversos estudos no que respeita à influência do polimorfismo na capacidade de resposta à terapia com rGH.

O presente estudo incidiu sobre uma população portuguesa seleccionada aleatoriamente de forma a evitar viéses de selecção. Relativamente aos doentes, foram apenas seleccionados indivíduos com GHD ou Síndrome de Turner a fazer terapia subcutânea com rGH há mais de 1 ano para que houvesse maior homogeneidade da amostra. A dose de rGH foi mantida constante durante o primeiro ano de tratamento, pelo que houve melhores termos de comparação.

Os estudos genéticos requerem ácidos nucleicos íntegros e livres de contaminantes e interferentes que possam prejudicar testes moleculares como a PCR^[48]. O método de *salting-out* para extracção de ADN genómico, um dos mais indicados para o estudo de polimorfismos^[48], mostrou-se um método simples, rápido, económico e com rendimentos adequados. Ele compreende uma fase de lise celular com soluções de lise e detergente, uma fase de precipitação de proteínas com cloreto de sódio concentrado e uma fase de isolamento de ácidos nucleicos pela precipitação com etanol. Uma vez que na quantificação das amostras de ADN extraído a média do rácio de Absorvância a 260 e a 280 foi de 1,9, conclui-se que as mesmas apresentam, na generalidade, pureza aceitável. Também a extracção a partir do *kit Whatman FTA* se mostrou um método simples, rápido e económico.

Após extracção do ADN e para avaliar o genótipo relativo ao polimorfismo em estudo, procedeu-se à amplificação por PCR *Multiplex* das sequências de ácidos nucleicos de interesse. A PCR é uma técnica de Biologia Molecular desenhada de acordo com o princípio natural de replicação de ADN, pelo que permite a sua replicação *in vitro* de forma extremamente rápida. Para amplificar o gene de interesse e diferenciar os dois tipos de fragmentos requeridos foram necessários 3 *primers*. Os *primers* G1 (*sense*) e G2 (*antisense*) delimitam quer a sequência de repetição singular do alelo d3 quer as duas sequências de repetição do alelo fl, pelo que teoricamente permitem a amplificação dos fragmentos de 532 pb com deleção do exão 3 e dos fragmentos com 3248 pb. Contudo, estes últimos não são detectados após electroforese uma vez que as condições aplicadas

para a PCR não são favoráveis à amplificação dos mesmos. Já o *primer* G3 (*antisense*) em conjunto com o G1 permite a amplificação dos fragmentos de 935 pb sem deleção do exão 3^[12].

Deste modo, aplicando a técnica de electroforese aos produtos da PCR, foi possível avaliar o genótipo de cada indivíduo, discriminando, inclusive, os três tipos de genótipo possíveis (Figura 11). O princípio da técnica de electroforese é baseado no facto da molécula de ADN possuir carga negativa em valores de pH neutro ou alcalino e consequentemente, quando aplicada ou imersa numa matriz de gel submetida a um campo eléctrico, migra em direcção ao pólo positivo.

Para confirmar que os fragmentos amplificados e observados no gel de agarose correspondem realmente aos fragmentos de 935 pb e 532 pb dos respectivos alelos fl e d3, realizou-se uma outra técnica de biologia molecular: a sequenciação. Esta técnica, permite determinar a sequência exacta dos nucleótidos constituintes do ADN. Na Figura 12 podem observar-se dois exemplos das sequenciações realizadas. A Figura diz respeito a duas amostras homozigotas para o alelo fl e d3, respectivamente. Comparando a sequência de nucleótidos obtida no electroferograma e a sequência de referência na amostra com genótipo fl/fl, pode observar-se que há concordância entre ambas. No entanto, relativamente à amostra com genótipo d3/d3, observa-se uma discordância entre a sequência de nucleótidos obtida e a sequência de referência. É neste ponto que ocorre a deleção. Essa discordância explica-se uma vez que a deleção ocorre por recombinação homóloga, e assim o fragmento pré-deleção une-se após a recombinação com a outra extremidade do gene a partir do intrão 3 (representado a tracejado roxo na Figura 12), de modo a formar os 532 pb. Para todas as sequenciações realizadas confirmou-se a amplificação dos fragmentos requeridos.

A prevalência dos genótipos fl/fl, fl/d3 e d3/d3 observada na população estudada foi de 43,7%, 46,2% e 10,1%, respectivamente. Estes resultados, pioneiros em Portugal, coincidem com os de outros estudos de populações Caucásicas apenas no que respeita ao genótipo d3/d3. Nos resultados para os outros genótipos observa-se uma ligeira diferença em relação ao reportado na literatura, notando-se um aumento de indivíduos portadores do genótipo fl/d3 e diminuição de indivíduos portadores do genótipo fl/fl^[12,19,25,30,34-37,49]. Esta diferença pode dever-se ao facto de a população estudada ser maioritariamente de uma região de Portugal (região Centro), podendo por isso não ser representativa da população do país apesar do significativo número de indivíduos analisados.

Segundo o princípio base da genética das populações (princípio de *Hardy-Weinberg*), em populações infinitamente grandes, com cruzamentos ao acaso e que não estejam a sofrer influência dos factores evolutivos, as frequências alélicas e genotípicas manter-se-ão constantes^[50]. De forma a confirmar se a população estudada se encontra em

equilíbrio *Hardy-Weinberg*, testou-se o desvio ao mesmo através do teste Qui-quadrado de *Pearson*. Uma vez que o valor de Qui-quadrado (0,42) é inferior ao nível de significância a 5% para um grau de liberdade (3,84), pode dizer-se que a população estudada se encontra em equilíbrio *Hardy-Weinberg*.

Dado que o crescimento linear dos ossos longos cessa por volta dos 17-18 anos em raparigas ou dos 19-20 anos em rapazes^[1], e de forma a evitar possíveis interferências na estatura derivadas do avanço da idade, apenas se considerou a estatura dos indivíduos com idades entre os 18 e 30 anos (a média de idades foi de 22 ± 3 anos). Observando a Tabela 7, pode afirmar-se que a média de estaturas é maior para os indivíduos com genótipo d3/d3, mas que a estatura máxima está presente nos indivíduos com genótipo fl/fl enquanto a mínima se observa nos portadores do genótipo fl/d3. No entanto, atendendo ao DP, conclui-se que o intervalo de estaturas para cada um dos três genótipos é relativamente grande (indicando dispersão dos resultados obtidos) e semelhante entre os três. Também há a referir que, quanto menor o tamanho da amostra, maior influência na média têm os valores de estaturas mais discrepantes, o que pode ter acontecido à média de estaturas para os indivíduos com genótipo d3/d3. De forma a tentar perceber se existia ou não diferença entre as médias de estaturas quer dos três grupos de genótipos quer dos dois grupos de genótipos fl/fl e portadores de pelo menos um alelo d3 (fl/d3 e d3/d3), procedeu-se à análise estatística dos dados. De realçar que a combinação dos genótipos com pelo menos um alelo d3 (fl/d3 e d3/d3) é possível uma vez que existe dominância de um alelo (d3) sobre o outro (fl). Averiguou-se a normalidade das variáveis através dos testes *Kolmogorov-Smirnov* e *Shapiro-Wilk* (amostras superiores ou inferiores a 30, respectivamente) para saber a possibilidade de aplicação do teste *ANOVA* e *t-Student*. Uma vez que essa normalidade (um dos pressupostos necessários para os referidos testes) não se verificou, usou-se um teste não-paramétrico para amostras independentes (teste *Kruskal-Wallis*), cujos valores de *p* foram superiores a 0,05 (Tabela 7). Como tal, conclui-se que, para um intervalo de confiança a 95% e para a população estudada, não existem diferenças entre as médias de estatura dos diferentes grupos de genótipos.

É importante referir que a análise estatística não foi feita para os diferentes géneros (masculino e feminino) em separado, uma vez que se obteria um grupo ainda mais pequeno de indivíduos para o tratamento estatístico.

Relativamente aos indivíduos com perturbações de crescimento e por observação da Tabela 8, conclui-se que o aumento do DP estatural após um ano de terapia com rGH foi bastante superior nos indivíduos com diagnóstico de DGH relativamente aos indivíduos com diagnóstico de Síndrome de Turner. Esta constatação pode dever-se ao facto de a deficiência de crescimento observada no Síndrome de Turner não resultar de uma deficiência de GH, mas sim de uma monossomia do cromossoma X. Nos indivíduos com DGH, o DP foi superior para o genótipo fl/fl relativamente ao genótipo com pelo menos um

alelo d3 (fl/d3 e d3/d3), observando-se o oposto para os indivíduos com Síndrome de Turner. Após confirmar a normalidade das variáveis, realizou-se o teste *t-Student* para avaliar a existência de diferenças nas respostas ao crescimento (aumento do DP estatural) entre os dois grupos de genótipos. Tal como descrito em alguns estudos recentes^[39,40], mas contrariamente ao reportado por outros^[18,29], nos indivíduos com DGH não foi encontrada diferença entre os dois grupos de genótipos analisados relativamente ao aumento do DP estatural após um ano de terapia com rGH. Também nos indivíduos com Síndrome de Turner não se constatou essa diferença, embora Binder et al., em 2006^[34], tenha descrito uma maior velocidade de crescimento em portadores do alelo d3. Tais resultados traduzem-se na inexistência de diferentes capacidades de resposta ao tratamento para os diferentes genótipos. O facto de os DP das médias obtidas terem um valor próximo das respectivas médias indica dispersão dos resultados obtidos.

É importante salvaguardar que serão necessários mais estudos com amostras maiores para confirmação de resultados.

Nos últimos anos tem havido uma progressiva investigação de forma a atingir uma convergência cada vez maior da abordagem terapêutica tradicional (baseada em doses fixas por protocolos) numa terapêutica individualizada. Esta possibilita, a partir do conhecimento do grau de sensibilidade individual, definir qual o fármaco e posologia mais adequados ao indivíduo desde o início da terapia. No entanto, apesar do impressionante desenvolvimento dos estudos genéticos nas últimas décadas, os factores genéticos que influenciam a resposta à terapia com rGH permanecem consideravelmente incompreendidos^[29]. Os modelos baseados na evidência para prever o crescimento de indivíduos com e sem DGH em resposta ao tratamento com rGH têm ainda algumas limitações, sendo assim importante investir no aperfeiçoamento do método através, por exemplo, de factores adicionais influentes como factores genéticos^[51].

Este projecto foi financiado pela Fundação Portuguesa para a Ciência e Tecnologia (PTDC/SAU-GMG/098419/2008).

5. Bibliografia:

1. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. *Anatolia e Fisiologia*. Lisboa, McGraw-Hill, 6^a edição, 2003.
2. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocrine Reviews*. 2007; 28(2): 219-251.
3. Poling JS, Phillips III JA, Cogan JD, Hamid R. Pharmacologic Correction of Dominant-Negative GH1 Deficiency Causing Mutations. *Clinical and translational science*. 2011; 4(3): 175-179.
4. Frank SJ. Receptor dimerization in GH and erythropoietin action—it takes two to tango, but how? *Endocrinology*. 2002; 143(1): 2-10.
5. Hymer WC, Kraemer WJ, Nindl BC, Marx JO, Benson DE, David EB, Welsch JR, Mazzetti SA, Volek JS, Deaver DR. Characteristics of circulating growth hormone in women after acute heavy resistance exercise. *American Journal Of Physiology*. 2001; 281: E878-E887.
6. Isaksson OG, Ohlsson C, Bengtsson BA, Johannsson G. GH and bone-experimental and clinical studies. *Endocrine Journal*. 2000; 47: S9-S16.
7. Brook CGD, Hindmarsh PC. The somatotrophic axis in puberty. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North American*. 1992; 21: 767-782.
8. Bass SH, Mulkerrin MG, Wells JA. A systematic mutational analysis of hormone-binding determinants in the human growth hormone receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991; 88: 4498-4502.
9. De Vos AM, Ultsch M, Kossiakoff AA. Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex. *Science*. 1992; 255(5042): 306-312.
10. Urbanek M, Russell JE, Cooke NE, Liebhaber SA. Functional characterization of the alternatively spliced, placental human growth hormone receptor. *The Journal of Biological Chemistry*. 1993; 268(25): 19025-19032.
11. Fisker S. Physiology and pathophysiology of growth hormone binding protein: methodological and clinical aspects. *Growth Hormone IGF Research*. 2006; 16: 1-28.
12. Pantel J, Machinis K, Sobrier ML, Duquesnoy P, Goossens M, Amselem S. Species-specific alternative splice mimicry at the growth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution. *The Journal of biological chemistry*. 2000; 275(25): 18664-18669.
13. Brooks AJ, Wooh JW, Tunny KA, Waters MJ. Growth hormone receptor; mechanism of action. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007; 40: 1984-1989.

14. Kopchick JJ e Andry JM. Growth Hormone (GH), GH Receptor, and Signal Transduction - Minireview. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2000; 71: 293-314.
15. Modi NB. *Pharmaceutical Biotechnology. Fundamentals and applications*. New York, Informa Healthcare, 3ª edição, 2007.
16. European Medicines Agency (EMA). Genotropin. Valtropin. Nutropin. 2003 e 2011.
17. Diário da República. Despacho n.º 12455/2010, de 22 de Julho. Determina as situações patológicas que beneficiam de comparticipação integral na administração da hormona do crescimento.
18. Wassenaar MJE, Dekkers OM, Pereira AM, Wit JM, Smit JW, Biermasz NR, Romijn JA. Impact of the exon 3-deleted growth hormone (GH) receptor polymorphism on baseline height and the growth response to recombinant human GH therapy in GH-deficient (GHD) and non-GHD children with short stature: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009; 94(10): 3721-3730.
19. Barbosa EJJ, Palming J, Glad CAM, Filipsson H, Koranyi J, Bengtsson BA, Carlsson LMS, Boguszewski CL, Johannsson G. Influence of the Exon 3-Deleted/Full-Length Growth Hormone (GH) Receptor Polymorphism on the Response to GH Replacement Therapy in Adults with Severe GH Deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94(2): 639-644.
20. Rosenfeld RG. Editorial: The Pharmacogenomics of Human Growth. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91(3): 795-796.
21. Span JPT, Pieters GFFM, Sweep FGJ, Hermus ARMM, Smals AGH. Gender differences in rhGH-induced changes in body composition in GH-deficient adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001; 86(9): 4161-4165.
22. Burman P, Johannsson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997; 82(2): 550-555.
23. Span JPT, Pieters GFFM, Sweep CGJ, Hermus ARMM, Smals AGH. Gender difference in insulin-like growth factor I response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults: role of sex hormone replacement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000; 85(3): 1121-1125.
24. Kriström B, Aronson AS, Dahlgren J, Gustafsson J, Halldin M, Ivarsson SA, Nilsson NÖ, Svensson J, Tuvemo T, Albertsson-Wikland K. Growth Hormone (GH) Dosing during Catch-Up Growth Guided by Individual Responsiveness Decreases Growth Response Variability in Prepubertal Children with GH Deficiency or Idiopathic Short Stature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94(2): 483-490.
25. Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C, Tauber M, Goffin V, Bougnères P. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nature genetics*. 2004; 36(7): 720-724.

26. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 340(7): 502-507.
27. de Ridder MAJ, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92(3): 925-931.
28. Dahlgren J, Kriström B, Niklasson A, Nierop AF, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Models predicting the growth response to growth hormone treatment in short children independent of GH status, birth size and gestational age. *BioMed Central Medical Informatics and Decision Making*. 2007; 7: 40.
29. Jorge AAL, Marchisotti FG, Montenegro LR, Carvalho LR, Mendonca BB, Arnhold IJP. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(3): 1076-1080.
30. Mercado M, González B, Sandoval C, Esquenazi Y, Mier F, Vargas G, De los Monteros ALE, Sosa E. Clinical and biochemical impact of the d3 growth hormone receptor genotype in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008; 93(9): 3411-3415.
31. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, Galgani JP, Hellmiss R, Keret R, Rotwein PS, Parks JS, Laron Z, Wood WI. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989; 86(20): 8083-8087.
32. Pantel J, Grulich-Henn J, Bettendorf M, Strasburger CJ, Heinrich U, Amselem S. Heterozygous nonsense mutation in exon 3 of the growth hormone receptor (GHR) in severe GH insensitivity (Laron syndrome) and the issue of the origin and function of the GHRd3 isoform. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(4): 1705-1710.
33. Sobrier ML, Duquesnoy P, Duriez B, Amselem S, Goossens M. Expression and binding properties of two isoforms of the human growth hormone receptor. *Federation of European Biochemical Societies (FEBS)*. 1993; 319(1,2): 16-20.
34. Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(2): 659-664.
35. Tauber M, Ester W, Auriol F, Molinas C, Fauvel J, Caliebe J, Nugent T, Fryklund L, Ranke MB, Savage MO, Clark AJL, Johnston LB, Hokken-Koelega ACS, em nome de NESTEGG group. GH responsiveness in a large multinational cohort of SGA children

- with short stature (NESTEGG) is related to the exon 3 GHR polymorphism. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2007; 67: 457-461.
36. Ráz B, Janner M, Petkovic V, Lochmatter D, Eblé A, Dattani MT, Hindmarsh PC, Flück CE, Mullis PE. Influence of growth hormone (GH) receptor deletion of exon 3 and full-length isoforms on GH response and final height in patients with severe GH deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(3): 974-980.
 37. Montefusco L, Filopanti M, Ronchi CL, Olgiati L, La-Porta C, Losa M, Epaminonda P, Coletti F, Beck-Peccoz P, Spada A, Lania AG, Arosio M. d3-Growth hormone receptor polymorphism in acromegaly: effects on metabolic phenotype. 2010; 72: 661-667.
 38. Bernabeu I, Alvarez-Escolá C, Quinteiro C, Lucas T, Puig-Domingo M, Luque-Ramírez M, Miguel-Novoa P de, Fernandez-Rodriguez E, Halperin I, Loidi L, Casanueva FF, Marazuela M. The exon 3-deleted growth hormone receptor is associated with better response to pegvisomant therapy in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010; 95(1): 222-229.
 39. Blum WF, Machinis K, Shavrikova EP, Keller A, Stobbe H, Pfaeffle RW, Amselem S. The growth response to growth hormone (GH) treatment in children with isolated GH deficiency is independent of the presence of the exon 3-minus isoform of the GH receptor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(10): 4171-4174.
 40. Wan L, Chen WC, Tsai Y, Kao YT, Hsieh YY, Lee CC, Tsai CH, Chen CP, Tsai FJ. Growth hormone (GH) receptor C.1319 G>T polymorphism, but not exon 3 retention or deletion is associated with better first-year growth response to GH therapy in patients with GH deficiency. *Pediatric Research*. 2007; 62(6): 735-740.
 41. Carrascosa A, Esteban C, Espadero R, Fernández-Cancio M, Andaluz P, Clemente M, Audí L, Wollmann H, Fryklund L, Parodi L, Spanish SGA Study Group. The d3/fl-growth hormone (GH) receptor polymorphism does not influence the effect of GH treatment (66 µg/kg per day) or the spontaneous growth in short non-GH-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study in 170 Spanish patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(9): 3281-3286.
 42. Audí L, Carrascosa A, Esteban C, Fernández-Cancio M, Andaluz P, Yeste D, Espadero R, Granada ML, Wollmann H, Fryklund L. The exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism does not influence the effect of puberty or growth hormone therapy on glucose homeostasis in short non-growth hormone-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(7): 2709-2715.

43. Carrascosa A, Audí L, Esteban C, Fernández-Cancio M, Andaluz P, Gussinyé M, Clemente M, Yeste D, Albisu MA. Growth hormone (GH) dose, but not exon 3-deleted/full-length GH receptor polymorphism genotypes, influences growth response to two-year GH therapy in short small-for-gestational-age children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008a; 93(1): 147-153.
44. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, Esteban C, Andaluz P, Vilaró E, Clemente M, Yeste D, Albisu MA, Gussinyé M. The exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism did not influence growth response to growth hormone therapy over two years in prepubertal short children born at term with adequate weight and length for gestational age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008b; 93(3): 764-770.
45. Lewis UJ, Sinhda YN, Lewis GP. Structure and properties of members of the hGH family: a review. *Endocrine Journal*. 2000; 47: S1-8.
46. Herrington J, Carter-Su C. Signaling pathways activated by the growth hormone receptor. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism*. 2001; 12: 252-257.
47. Pilecka I, Whatmore A, Huijsduijnen RH, Destenaves B, Clayton P. Growth hormone signaling: sprouting links between pathways, human genetics and therapeutic options. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2006; 18: 12-18.
48. Hirata MH, Tavares V, Hirata RDC. Da biologia molecular à medicina métodos comumente utilizados em farmacogenética. *Medicina, Ribeirão Preto*. 2006; 39(4): 522-534.
49. Audi L, Esteban C, Carrascosa A, Espadero R, Pérez-Arroyo A, Arjona R, Clemente M, Wollmann H, Fryklund L, Parodi LA, the Spanish SGA Study Group. Exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism genotype frequencies in Spanish short small-for-gestational-age (SGA) children and adolescents (n = 247) and in adult control population (n = 289) show increased fl/fl in short SGA. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(12): 5038-5043.
50. Hartl DL, Jones EW. *Genetics. Analysis of genes and genomes*. Lisboa, Jones and Bartlett Publishers, Inc., 6ª edição, 2005.
51. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone gh deficiency in childhood and adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000; 85(11): 3990-3993.

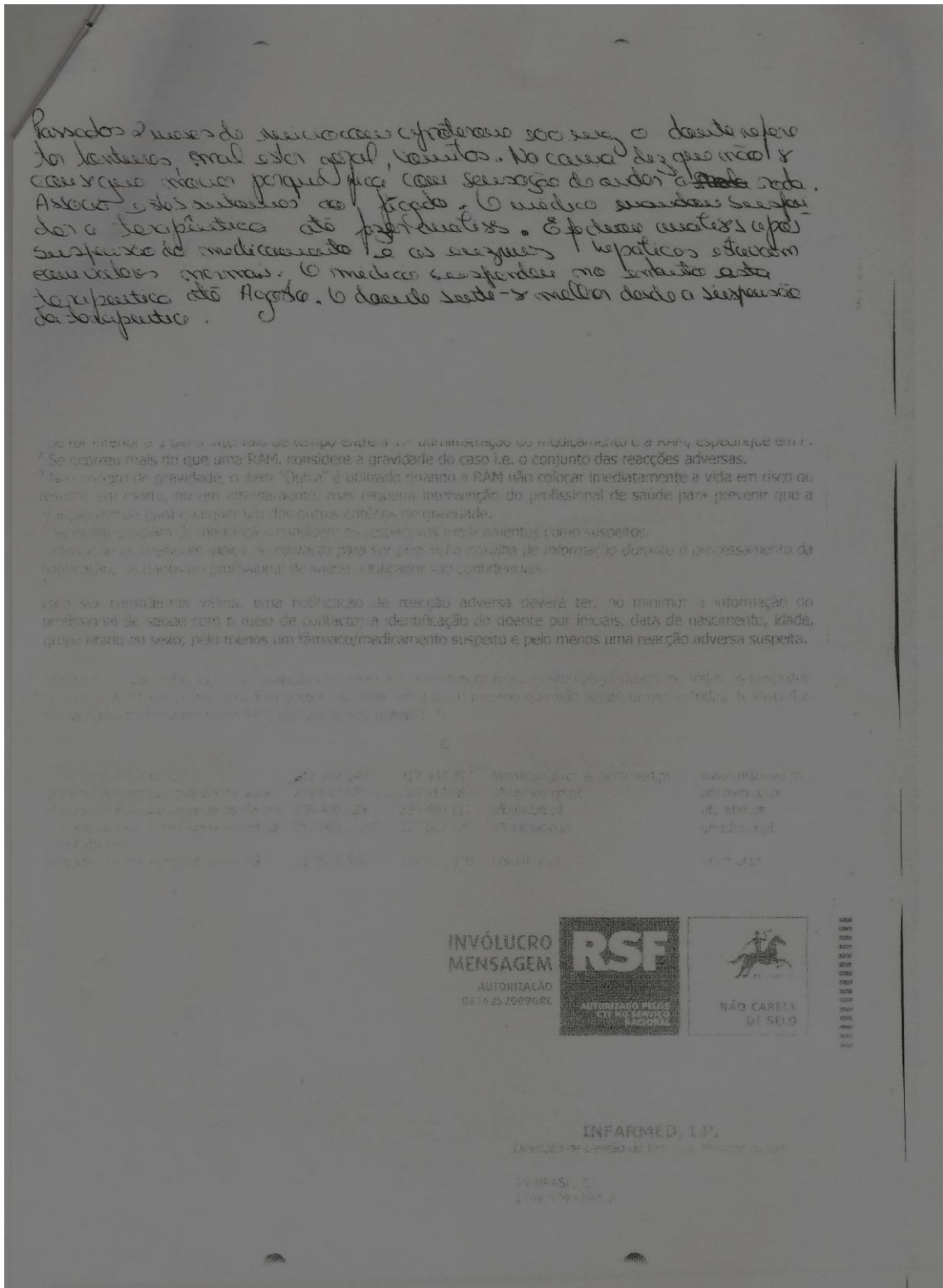


Figura 2: Exemplo de um impresso de notificação de reacções adversas que se proporcionou no decorrer do estágio (verso).

Tabela 1 - Resumo das características e cuidados gerais do sistema modular de salas limpas e CFAL^[1,2].

		Preparações estéreis	Preparações de citotóxicos
Antecâmara	Função	A higienização e mudança de roupa efectuadas nesta divisão seguem uma determinada ordem de forma a minimizar o risco de contaminação: touca, máscara (tipo P2 em citotóxicos), higienização das mãos, bata (impermeável, forrada e de punhos fechados), protecção de sapatos com simultânea passagem para a área limpa, desinfecção das mãos e colocação das luvas (devem estender-se por cima do punho da bata e no caso dos citotóxicos, devem ser reforçadas).	
	Pressão	<ul style="list-style-type: none"> - Verificada e registada diariamente no exterior. - Positiva (entre 1 e 2 mm de H₂O). 	<ul style="list-style-type: none"> - Verificada e registada diariamente no exterior. - Positiva na antecâmara (entre 1 e 2 mm de H₂O).
Sala de preparação	CFAL	<ul style="list-style-type: none"> - Horizontal (protege o manipulado). - Deve ser ligada 30 minutos antes do início da manipulação. - No final das manipulações do dia, a luz UV é ligada durante umas horas para a esterilização da câmara. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vertical (protege o operador e o manipulado). - Deve ser ligada 30 minutos antes do início da manipulação e continuar ligada 15-20 minutos após o término da mesma. - É colocada lâmpada UV no final do dia de trabalho para esterilização da CFAL.
	Pressão	<ul style="list-style-type: none"> - Verificada e registada diariamente no exterior; deve ser positiva (entre 3 e 4 mm de H₂O). - A pressão da CFAL é verificada no interior antes de iniciar a manipulação (entre 12 e 13 mm de H₂O). 	<ul style="list-style-type: none"> - Verificada e registada diariamente no exterior, deve ser negativa. - Verificada no interior antes de iniciar a manipulação.
	T°C	<ul style="list-style-type: none"> - Verificada e registada diariamente. - Deve ser sempre inferior a 25°C, encontrando-se preferencialmente entre os 18,5°C e os 23,5°C. 	

	Preparações estéreis	Preparações de citotóxicos
<p>Cuidados gerais</p>	<ul style="list-style-type: none"> - As normas de segurança na manipulação de substâncias perigosas devem estar registadas e disponíveis para consulta. - As duas portas do sistema modular de salas limpas não podem estar simultaneamente abertas. - Superfícies expostas impermeáveis, lisas e com cantos redondos; evitar materiais desnecessários. - Existência de uma janela de porta dupla e duplo encravamento para transferência de produtos e equipamentos devidamente desinfectados com álcool a 70°. - Antes e após a manipulação, a CFAL deve ser desinfectada com uma gaze pulverizada com álcool a 70° (essa pulverização deve ser feita afastada da câmara, de modo a não perturbar o fluxo de ar da câmara nem danificar o filtro HEPA). - Os materiais devem ser colocados na CFAL de maneira a permitir a circulação de ar. - O operador não deve usar maquilhagem, relógio ou adornos. - Grávidas, mães a amamentar, pessoas já sujeitas a QT ou que tenham alergia a fármacos não devem manipular citotóxicos. - Os esgotos e lavatórios devem ser excluídos das áreas de preparações assépticas. - A validação do sistema modular de salas limpas é realizada periodicamente por empresas certificadas. - O pessoal operador deve manter um registo de todas as exposições a substâncias citotóxicas e tem de ter uma vigilância médica periódica (semestral). 	

		Preparações estéreis	Preparações de citotóxicos
LIMPEZA	<u>Diária</u>	Limpeza e desinfecção: - das CFALs; - do chão das salas limpas.	
	<u>Semanal</u>	Limpeza e desinfecção dos painéis laterais internos e externos e tectos.	
	As áreas limpas para preparação de estéreis devem ser mantidas por um AO num estado de limpeza convencional e alimentadas com ar devidamente filtrado (Portaria nº 42/92 de 23 de Janeiro). Elas devem também ser controladas microbiologicamente a intervalos regulares.		

Anexo 2

Tabela 1: Medicamentos e outros produtos de saúde da FP, sua definição e alguns exemplos

Medicamentos e outros produtos de saúde	Definição e algumas considerações
Medicamento	<p>“Toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.^[8]</p> <p>Exs.: Zurim, Plavix, Clavamox, etc.</p>
Medicamento genérico	<p>“Medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”.^[8]</p> <p>Exs.: Clopidogrel, Amoxicilina e ácido clavulânico, Sinvastatina, etc.</p>
Medicamento estupefaciente	<p>Consideram-se todos aqueles que contêm como princípio activo uma substância compreendida nas tabelas I-A, II-C e IV (à excepção das benzodiazepinas) do Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro^[10].</p>
Medicamento psicotrópico	<p>Exs.: Suboxone, Concerta, Fentanilo, etc.</p>
Preparação oficial	<p>“Qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado directamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”.^[8]</p>

<p>Preparação magistral</p>	<p>“Qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”. [8]</p>
<p>Medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos</p>	<p>“Medicamento obtido a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios”. [8]</p> <p>Exs.: Stodal, Oscillococcium, Sédatif, etc.</p>
<p>Produtos fitoterapêuticos e suplementos alimentares</p>	<p>Fitoterápico é o produto obtido de uma planta medicinal, ou dos seus derivados, excepto substâncias isoladas, com finalidade profiláctica, curativa ou paliativa. [24]</p> <p>Nesta área de procura crescente, o farmacêutico tem obrigação de se manter informado baseando-se na evidência para assim fornecer um aconselhamento de qualidade. O utente tem o direito de ser alertado que, embora se trate de um “produto natural”, também pode apresentar efeitos adversos, interações e contra-indicações.</p> <p>Suplementos alimentares são “os 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, (...) que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”. [25]</p> <p>É de salientar que os suplementos alimentares não substituem uma alimentação variável e saudável e que o excesso de certas vitaminas e minerais pode trazer consequências.</p> <p>Exs.: Bekunis, Fisioven, etc.</p>

<p>Produtos para alimentação especial e dietéticos</p>	<p>Os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial são “aqueles que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas”. [26]</p> <p>Alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos são uma “categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos”. [27]</p> <p>Segundo a circular nº 05/2009 da ANF, os produtos dietéticos mencionados na lista em anexo da mesma são comparticipados a 100% pelas farmácias, desde que prescritos em determinados estabelecimentos de saúde.</p> <p>Conforme o decreto-lei n.º 74/2010, de 21 de Junho^[26], os lactentes (até 12 meses de idade) ou crianças de pouca idade (12-36 meses) em bom estado de saúde também fazem parte da categoria de pessoas com necessidades nutricionais especiais. A farmácia é um local privilegiado para a venda de produtos dietéticos infantis, uma vez que o utente usufrui do aconselhamento farmacêutico. Existem 3 classes gerais de leite em pó, adequados às diferentes necessidades nutricionais ao longo do crescimento: 1ª, 2ª e 3ª etapa e fórmulas especiais. No entanto, o farmacêutico não pode deixar de sensibilizar para a importância e mais-valia do leite materno (alimento completo, importante no desenvolvimento do organismo e na prevenção de doenças, aumenta a relação afectiva com a mãe, etc.). Entre os 4 e os 6 meses podem ser introduzidas as farinhas como primeiros alimentos sólidos (excepto em casos de excesso de peso, onde se dá preferência à sopa).</p> <p>Ex.: Fortimel, Nutribén, etc.</p>
--	--

<p>Produtos cosméticos, dermofarmacêuticos e de higiene</p>	<p>“Qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspecto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”. ^[28]</p> <p>O Decreto-Lei n.º189/2008, de 24 de Setembro^[28] estabelece o regime jurídico dos Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal. Na FP existem várias marcas (Vichy, Uriage, Avène, Neutrógena, Pure de Altitude, Elgydium, Corega, Bexident, entre outras) à disposição dos utentes os quais podem sempre contar com o aconselhamento farmacêutico personalizado, fundamentado na composição e propriedades dos produtos e com indicações da correcta aplicação. O farmacêutico reúne conhecimentos que lhe permitem diferenciar entre situações passíveis de correcção mediante um produto desta classe, e outras situações que requeiram referenciação médica.</p> <p>Exs.: Colutórios, géis de duche, produtos capilares, desodorizantes, maquilhagem, protectores solares, cremes, loções, etc.</p>
<p>Dispositivos médicos</p>	<p>“Qualquer instrumento, aparelho, equipamento, <i>software</i>, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de ^[29]: a) diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; b) diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; c) estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; d) controlo da concepção”.</p> <p>A conformidade com os requisitos legais é um critério para aquisição dos dispositivos médicos. Essa conformidade é certificada pela marcação CE, símbolo sem o qual os produtos não podem ser colocados no mercado.</p> <p>Exs.: Seringas, Grintuss, Testes de gravidez, etc.</p>

<p>Medicamentos e produtos de uso veterinário</p>	<p>“A substância ou mistura de substâncias destinadas quer aos animais, para tratamento ou prevenção das doenças e dos seus sintomas, correcção ou modificação das funções orgânicas ou para diagnóstico médico, quer às instalações dos animais ou a actividades relacionadas com estes ou com os produtos de origem animal”. ^[30]</p> <p>Os medicamentos e produtos de uso veterinário que a FP apresenta são os que têm maior procura: antiparasitários externos e internos, contraceptivos, antibióticos, vacinas e produtos de higiene. O farmacêutico reúne algumas informações do animal, como a espécie, a idade e o porte para que o acto de indicação e aconselhamento sejam de qualidade. O farmacêutico deve, ainda, aconselhar relativamente a medidas profilácticas e de higiene, assim como aconselhar a ida a um veterinário quando necessário.</p> <p>Ex.: advantix, terramicina, pilusoft</p>
---	--



SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA

Notificação de Reacções Adversas a Medicamentos



Notifique sempre que suspeitar de uma reacção adversa

Confidencial

A. Reacção adversa a medicamento (RAM)

Descrição	Data início ¹	Data fim	Duração RAM se < 1 dia
	__/__/__	__/__/__	__ h __ min
	__/__/__	__/__/__	__ h __ min
	__/__/__	__/__/__	__ h __ min
	__/__/__	__/__/__	__ h __ min

Considera a reacção adversa (ou o caso, se mais do que uma reacção)² grave? Sim Não

Se sim, porque considera grave?

- Resultou em morte __/__/__ Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.)
- Colocou a vida em risco Causou anomalias congénitas
- Motivou ou prolongou internamento Outra³ (especifique em F.)

Tratamento da reacção adversa: _____

B. Medicamento(s) suspeito(s)

	Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#1							
#2							

O medicamento foi suspenso devido à reacção A reacção melhorou após suspensão Ou manteve-se

Houve redução da posologia (especifique em F.) Suspeita de interacção⁴ entre medicamentos (especific. em F.)

O mesmo fármaco foi reintroduzido Ocorreu reacção adversa idêntica quando da reintrodução

São conhecidas reacções anteriores ao mesmo fármaco São conhecidas reacções anteriores a outros fármacos

Considera a relação causal: Definitiva (certa) Provável Possível Improvável

C. Medicamentos concomitantes, incluindo auto-medicação (e outro tipo de produtos)

	Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#3						
#4						
#5						
#6						
#7						

D. Doente

Iniciais do nome _____ Feminino Masculino Peso _____ Kg Altura _____ cm

Data de nascimento __/__/__ Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s) _____

Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)?

- Cura Em recuperação Persiste sem recuperação Morte sem relação com a reacção
- Cura com sequelas Desconhecida Morte com possível relação com a reacção

E. Profissional de saúde

Nome _____

Profissão _____ Especialidade _____

Local de trabalho _____

Contactos⁵: Telefone/Telemóvel _____ e-mail _____

Data __/__/__ Assinatura _____

