

# **Impacto de fatores genéticos e não genéticos na farmacocinética da Venlafaxina no tratamento da depressão**

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

**Inês Beleza Ferraz**

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

Orientador: Doutor Paulo Ricardo Machado Magalhães  
Coorientador: Prof. Doutor Gilberto Lourenço Alves

**setembro de 2025**

**Folha em branco**

## **Declaração de Integridade**

Eu, Inês Beleza Ferraz, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41292 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

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

Universidade da Beira Interior, Covilhã 01 /09 /2025

**Folha em branco**

# **Dedicatória**

Aos meus avós, pais e irmão.

**Folha em branco**

# Agradecimentos

Antes de mais, quero agradecer ao meu orientador Dr. Paulo Magalhães e ao meu coorientador Prof. Dr. Gilberto Alves. Este projeto surgiu de uma mentoria extracurricular sugerida pelo Dr. Paulo Magalhães a quem agradeço pela orientação, pelo apoio, pelas ideias e pelos preciosos ensinamentos transmitidos.

Deixo também um agradecimento especial a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Tondela – Viseu e à minha orientador Dra. Susana Carvalho pela visão que me deram do papel do farmacêutico hospitalar.

Não poderia deixar de agradecer também a toda a equipa da Farmácia Augusta e à minha orientadora Dra. Margarida Santos pela forma como me acolheram, por me fazerem sentir integrada na equipa, pelos conhecimentos transmitidos e por me ajudarem a desenvolver como pessoa.

Aos meus pais que me deram todas as ferramentas e estrutura para poder ser quem sou e quem me estou a tornar. A eles agradeço pelo apoio e pela compreensão ao longo deste meu percurso.

Ao meu irmão que me deu apoio e me trouxe leveza durante todo este percurso.

A todos que se cruzaram comigo nesta jornada, amigos, colegas e professores agradeço pelas partilhas e conhecimentos transmitidos. Às amizades que criei dentro e fora do curso agradeço pelo apoio, encorajamento nas horas mais difíceis e pelas vivências.

Por fim agradeço à Covilhã, à cidade que me acolheu e se tornou casa.

**Folha em branco**

# Resumo

O presente relatório elaborado no âmbito da Unidade Curricular “Estágio”, visa a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Este está dividido em três capítulos: Capítulo 1 abrange a componente de investigação, o Capítulo 2 a componente de estágio curricular em Farmácia Hospitalar e o Capítulo 3 a componente de estágio curricular em Farmácia Comunitária.

O Capítulo 1 diz respeito à componente de investigação que consistiu no estudo do impacto de fatores genéticos e não genéticos na farmacocinética da Venlafaxina com objetivo na identificação de biomarcadores terapêuticos para a otimização dos resultados clínicos com Venlafaxina. A depressão é atualmente uma das condições neurológicas mais comuns e incapacitantes a nível mundial. Fatores sociais, biológicos, ambientais e psicológicos estão relacionados com o desenvolvimento de depressão. Apesar da existência de múltiplas linhas de tratamento disponíveis, a taxa de remissão da depressão ainda é baixa. A Venlafaxina é um Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN) e um dos antidepressivos mais usados no tratamento dos transtornos depressivos, particularmente como alternativa aos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS). Tal como outros antidepressivos, a Venlafaxina apresenta uma ampla variabilidade interindividual na farmacocinética e na resposta clínica, derivada de fatores genéticos e não genéticos, o que representa um problema real de saúde pública. Assim, para atingir os melhores resultados terapêuticos importa compreender o impacto destes fatores na farmacocinética da Venlafaxina e identificar biomarcadores para otimizar a terapêutica.

Este estudo consistiu na análise de uma subamostra do estudo clínico *GnG-PK/PD-AD*, que contou com 72 doentes diagnosticados com depressão há pelo menos dois meses. O estudo iniciou com uma análise da estatística descritiva (de frequências, médias, medianas, desvios-padrão, coeficientes de variação, máximo e mínimo) das variáveis demográficas, clínicas e terapêuticas da população de forma a realizar uma caracterização inicial da amostra. Posteriormente, a avaliação do impacto entre as variáveis genéticas e não genéticas e as variáveis farmacocinéticas foi realizada através de uma análise estatística descritiva e gráfica exploratória, seguida de uma análise multivariada. Identificou-se o fenótipo do CYP2D6 como a principal variável com efeito nas concentrações da Venlafaxina, embora as diferenças encontradas sejam consideradas modestas. Isto leva a questionar a sua relevância nos resultados clínicos e se a sua

genotipagem traz benefícios. Por outro lado, os CYP2C9 e CYP2C19 não se mostraram biomarcadores relevantes. Os polimorfismos encontrados no gene ABCB1 da Glicoproteína P (P-gp) demonstram uma tendência de diminuição das concentrações com a presença de um haplótipo TTT ou dois haplótipos TTT-TTT vs. não-TTT.

Por fim, as variáveis não genéticas como género, faixa etária e número total de fármacos confirmaram o seu impacto nas concentrações da Venlafaxina, à exceção do número de comorbilidades.

O Capítulo 2 relata a minha experiência profissionalizante durante o estágio nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Tondela-Viseu (CHTV). O estágio decorreu de 3 de outubro de 2023 a 24 de novembro de 2023, sob a orientação da Dra. Susana Carvalho, farmacêutica responsável pelos Estágios nos Serviços Farmacêuticos do CHTV. Neste capítulo descrevo todas as atividades que realizei e pude observar nos diversos setores de atuação do farmacêutico hospitalar.

O Capítulo 3 é referente ao meu estágio na Farmácia Augusta que decorreu de 27 de novembro de 2023 a 16 de fevereiro de 2024, sob a orientação da Dra. Margarida Santos, Diretora Técnica da Farmácia Augusta. Neste abordo todas as atividades que realizei, tendo posto em prática os conhecimentos adquiridos no decorrer do curso. Destaco também a importância do estágio para compreender as funções do farmacêutico comunitário e o circuito do medicamento, bem como a ação do farmacêutico junto da comunidade.

## **Palavras-chave**

Venlafaxina; Depressão; Farmacocinética; Farmacogenética; Glicoproteína P; Citocromo P450; Biomarcadores

**Folha em branco**

# Abstract

This report, written as part of the “Estágio” Curricular Unit, aims to obtain a master’s degree in Pharmaceutical Sciences. It is divided into three chapters: Chapter 1 covers the research component, Chapter 2 the curricular internship component in Hospital Pharmacy and Chapter 3 the curricular internship component in Community Pharmacy.

Chapter 1 pertains to the research component, which involved studying the impact of genetic and non-genetic factors on the pharmacokinetics of Venlafaxine, with the aim of identifying therapeutic biomarkers to optimize clinical outcomes with Venlafaxine. Depression is currently one of the most common and disabling neurological conditions worldwide. Social, biological, environmental, and psychological factors are associated with the development of depression. Despite the availability of several treatment options, the remission rate remains low.

Venlafaxine is a Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI) and is one of the most widely used antidepressants for treating depressive disorders, particularly as an alternative to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs). Like other antidepressants, Venlafaxine shows significant interindividual variability in pharmacokinetics and clinical response, resulting from genetic and non-genetic factors, which constitutes a real public health concern. Therefore, to achieve optimal therapeutic outcomes, it is crucial to understand the impact of these factors on the pharmacokinetics of Venlafaxine and to identify biomarkers to optimize therapy.

This study involved the analysis of a subsample from the clinical study GnG-PK/PD-AD, which included 72 patients diagnosed with depression for at least two months. The study began with a descriptive statistical analysis (frequencies, means, medians, standard deviations, coefficients of variation, maximum and minimum) of the demographic, clinical, and therapeutic variables in order to provide an initial characterization of the sample. Subsequently, the impact of genetic and non-genetic variables on pharmacokinetic variables was assessed through exploratory descriptive and graphical statistical analysis, followed by multivariate analysis.

The CYP2D6 phenotype was identified as the main variable affecting Venlafaxine concentrations, although the differences observed were considered modest. This raises

questions about its clinical relevance and whether genotyping provides added value. On the other hand, CYP2C9 and CYP2C19 were not found to be relevant biomarkers. Polymorphisms identified in the ABCB1 gene encoding P-glycoprotein (P-gp) showed a trend toward lower concentrations in the presence of one TTT haplotype or two TTT-TTT haplotypes versus non-TTT carriers.

Finally, non-genetic variables such as gender, age group, and total number of medications confirmed their impact on Venlafaxine concentrations, with the exception of the number of comorbidities.

Chapter 2 describes my professional experience during the internship at the Pharmaceutical Services (SF) of the Tondela-Viseu Hospital Center (CHTV). The internship took place from October 3, 2023, to November 24, 2023, under the supervision of Dr. Susana Carvalho, the pharmacist responsible for internships in the Pharmaceutical Services of CHTV. In this chapter, I describe all the activities I performed and observed in the various areas of practice of the hospital pharmacist.

Chapter 3 refers to my internship at Farmácia Augusta, which took place from November 27, 2023, to February 16, 2024, under the supervision of Dr. Margarida Santos, Technical Director of Farmácia Augusta. In this chapter, I cover all the activities I performed, applying the knowledge acquired throughout the course. I also highlight the importance of the internship in understanding the role of the community pharmacist and the medication circuit, as well as the pharmacist's contribution to the community.

## **Keywords**

Venlafaxine; Depression; Pharmacokinetics; Pharmacogenetics; P-Glycoprotein; Cytochrome P450; Biomarkers.

**Folha em branco**

# Índice

1.	Introdução .....	1
1.1	Transtornos depressivos - Subtipos, apresentação clínica e fisiopatologia .....	2
1.2	Tratamento Farmacológico .....	6
1.3	Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN).....	8
1.4	Venlafaxina (VEN).....	10
1.4.1	Farmacocinética (PK) .....	10
1.4.2	Farmacodinâmica .....	11
1.5	Variabilidade interindividual .....	12
2.	Objetivos.....	15
3.	Metodologia.....	15
3.1	Protocolo do estudo e obtenção da amostra.....	15
3.2	Análise de Dados .....	16
4.	Resultados .....	18
4.1	Caracterização da amostra .....	18
4.1.1	Perfil Clínico e terapêutico .....	18
4.1.2	Potencial de fenoc conversão induzida por fármacos .....	21
4.1.3	Genotipagem dos genes do CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e ABCB1.....	21
4.1.4	Farmacocinética da Venlafaxina (VEN) .....	23
4.2	Impacto das variáveis clínicas (genéticas e não genéticas) na Farmacocinética da VEN.....	24
4.2.1	C/D fármaco .....	24
4.2.2	C/D metabolito .....	29
4.2.3	C/D Cf+Cm .....	33
5.	Discussão .....	37
6.	Conclusão .....	41
7.	Referências .....	42
1.	Introdução .....	47
2.	Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos .....	48
2.1	Espaço Físico, Recursos Humanos e Sistema Informático .....	48
3.	Aprovisionamento .....	49
3.1	Aquisição e Critérios de Aquisição .....	49
4.	Receção e conferência de encomendas.....	50
5.	Armazenamento .....	50

6.	Distribuição.....	51
6.1	Distribuição não personalizada.....	51
6.1.1	Distribuição tradicional .....	51
6.1.2	Reposição pro Stocks Nivelados.....	52
6.2	Distribuição Personalizada .....	53
6.2.1	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU).....	53
6.3	Distribuição a doentes de Ambulatório .....	54
6.4	Circuitos Especiais de Distribuição.....	57
6.4.1	Distribuição de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos.....	57
6.4.2	Distribuição de Hemoderivados .....	58
7.	Farmacotecnia.....	58
7.1	Preparação de Formulações Estéreis .....	58
7.1.1	Preparação de Nutrição Parentérica .....	58
7.1.2	Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos (UCPC).....	59
7.1.3	Preparações extemporâneas estéreis .....	63
7.2	Preparação de Formas Farmacêuticas não estéreis .....	63
8.	Farmacovigilância .....	65
9.	Comissões Técnicas.....	65
9.1	Comissão de Ética para a Saúde (CES) .....	65
9.2	Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) .....	66
9.3	Comissão de Controlo de Infecção e Resistências a Antimicrobianos (CCIRA)...	66
10.	Participação do Farmacêutico em Ensaio Clínicos.....	67
11.	Informação de Medicamentos.....	68
12.	Análise SWOT dos SF do CHTV.....	69
13.	Conclusão .....	70
14.	Referências.....	70
1.	Introdução.....	72
2.	Estrutura Organizacional da FA.....	72
2.1	Localização geográfica, horário e características populacionais .....	72
2.2	Recursos Humanos .....	73
2.3	Espaço físico da FA .....	74
2.3.1	Espaço físico exterior e interior .....	74
2.3.2	Sala de atendimento.....	75
2.3.3	Gabinete da Direção Técnica da FA .....	76
2.3.4	Área de Armazenamento.....	76
2.3.5	Gabinete de atendimento personalizado .....	77

2.3.6	Laboratório .....	78
2.4	Equipamentos gerais e específicos .....	78
2.5	Sistema Informático .....	78
3.	Fontes de Informação Científica .....	79
4.	Aprovisionamento e Armazenamento .....	80
4.1	Critérios de Seleção de Fornecedores.....	80
4.2	Critérios de aquisição de medicamentos e produtos de Saúde .....	81
4.3	Encomendas .....	81
4.3.1	Encomendas Diárias.....	81
4.3.2	Encomendas Instantâneas .....	81
4.3.3	Via Verde do Medicamento .....	82
4.4	Receção de encomendas .....	82
4.5	Atribuição de Preços e Margens Legais de Preços na Comercialização .....	83
4.6	Armazenamento .....	83
4.7	Devoluções e quebras .....	84
5.	Interação Farmacêutico – Utente – Medicamento .....	84
5.1	Atendimento .....	84
5.2	Farmacovigilância .....	85
5.3	VALORMED .....	86
6.	Dispensa de Medicamentos.....	86
6.1	Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica.....	86
6.2	Regimes de Comparticipação .....	88
6.3	Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial.....	88
7.	Automedicação .....	89
8.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	90
8.1	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	90
8.2	Produtos dietéticos para alimentação especial .....	91
8.3	Produtos dietéticos infantis.....	91
8.4	Fitoterapia e suplementos nutricionais.....	91
8.5	Medicamentos de uso Veterinário.....	92
8.6	Dispositivos Médicos.....	93
9.	Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia .....	93
10.	Preparação de medicamentos manipulados e preparações extemporâneas.....	94
11.	Contabilidade e Gestão – Conferência de receituário e faturação .....	95
12.	Análise SWOT da FA .....	96
13.	Conclusão .....	96

14. Referências .....	97
Apêndices .....	99

**Folha em branco**

# Lista de Figuras

Figura 1 - Mecanismos patofisiológicos associados ao desenvolvimento da depressão, nomeadamente neurotransmissão monoaminérgica, eixo HPA e stress, redução da neurogénese e neuroplasticidade, inflamação e fatores imunológicos, fatores genéticos e microbiota intestinal. ....	6
Figura 2 – Vias metabólicas da VEN.....	11
Figura 3 - Frequência dos fenótipos previstos pelos genótipos dos CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 e CYP2D6-CYP2C19-CYP2C9 na amostra em estudo.....	22
Figura 4 - Frequência do Haplótipo TTT e do genótipo ABCB1 rs2032588 na amostra em estudo. (n=72). ....	23
Figura 5 - Distribuição das concentrações de VEN normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2D6. ....	26
Figura 6 - Distribuição das concentrações de VEN normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2C9.....	26
Figura 7 - Distribuição das concentrações de VEN normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2C19. ....	27
Figura 8 - Distribuição das concentrações de ODV normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2D6. ....	30
Figura 9 - Distribuição das concentrações de ODV normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2C19. ....	31
Figura 10 - Distribuição das concentrações de ODV normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2C9.....	31
Figura 11 - Distribuição das concentrações de VEN+ ODV normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2D6.....	34
Figura 12 - Distribuição das concentrações de VEN+ ODV normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2C19.....	35
Figura 13 - Distribuição das concentrações de VEN+ODV normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2C9. ....	35
Figura 14 – Análise multivariada da C/D da VEN. ....	117
Figura 15 – Análise multivariada da C/D da ODV. ....	119
Figura 16 – Análise multivariada da C/D da VEN + ODV. ....	121



**Folha em branco**

# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Subtipos e classificação dos transtornos depressivos. ....	3
Tabela 2 - Abordagens terapêuticas para o tratamento da depressão. ....	7
Tabela 3 - Sumário das principais classes de antidepressivos e respectivos mecanismos de ação.....	7
Tabela 4 - Fatores genéticos e não genéticos que podem influenciar a PK e a resposta clínica da VEN. ....	12
Tabela 5 - Classificação das variáveis em endpoints primários, covariáveis genéticas e covariáveis não genéticas. ....	17
Tabela 6 - Resumo das características sociodemográficas da amostra em estudo (n=72). .	19
Tabela 7 - Perfil de comorbidades e características terapêuticas da amostra em estudo. (n=72).....	20
Tabela 8 - Distribuição da amostra em relação ao potencial de fenoc conversão induzida por fármacos (DPI). ....	21
Tabela 9 - Concentrações plasmáticas em estado-estacionário de VEN (C/D fármaco), do metabolito (C/D metabolito) e da porção ativa normalizadas pela dose (C/D Cm+Cf). ....	23
Tabela 10 - Estatística descritiva das concentrações de VEN normalizadas pela dose vs fenótipos dos CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9. ....	28
Tabela 11 - Estatística descritiva das concentrações da OVD normalizadas pela dose vs fenótipos dos CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9. ....	32
Tabela 12 - Estatística descritiva das concentrações da VEN+OVD normalizadas pela dose vs fenótipos dos CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9.....	36
Tabela 13 – Funções das colaboradoras da FA.....	73
Tabela 14 – Análise multivariada das C/D da VEN.....	100
Tabela 15 – Análise multivariada das C/D da ODV. ....	105
Tabela 16 – Análise multivariada das C/D da VEN+ODV. ....	111

**Folha em branco**

## Lista de Acrónimos

5-HT <sub>2</sub>	Recetor de serotonina
ADT	Antidepressivos Tricíclicos
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistentes Operacionais
AS	Score de Atividade
ASEC	Checklist de Efeitos Colaterais de Antidepressivos
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
AUC	Área sob a curva
BDNF	Fator Neurotrófico derivado do Cérebro
BH	Barreira Hematoencefálica
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CCIRA	Comissão de Controlo de Infecção e Resistências a Antimicrobianos
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFLH	Câmara de Fluxo Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHTV	Centro Hospitalar Tondela-Viseu
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CNPD	Comissão Nacional de Proteção de Dados
COMT	Catecol O-Metiltransferase
CRH	Hormona libertadora da corticotropina
DC	Direção Clínica
DCI	Denominação Comum Internacional
DDV	<i>N,O</i> -didesmetilvenlafaxina
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DPI	Score de interação fármaco-proteína
DSM-5-TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5 <sup>a</sup> edição, Texto Revisto
ELA	Esclerose lateral amiotrófica
EM	Metabolizador Extensivo
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva
FA	Farmácia Augusta
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FEFO	<i>First expire, First out</i>
gEMs	Metabolizadores extensivos previstos pelo genótipo
gIMs	Metabolizadores intermediários previstos pelo genótipo
gPMs	Metabolizadores lentos previstos pelo genótipo
gUMs	Metabolizadores ultrarrápidos previstos pelo genótipo
HAMD	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPA	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
IM	Metabolizador Intermédio
IMAO	Inibidores da Monoamina Oxidase
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P
INFOMED	Base de Dados de Medicamentos de Uso Humano
IRSN	Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
MAO	Monoamina Oxidase

MEPS	Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NET	Transportador de noradrenalina
NDV	<i>N</i> -desmetilvenlafaxina
OMS	Organização Mundial da Saúde
ODV	<i>O</i> -desmetilvenlafaxina
PCR	Proteína C reativa
P-gp	Glicoproteína-P
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PK	Farmacocinética
PM	Metabolizador Lento
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação adversa a medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários
SERT	Transportador de serotonina
SF	Serviços Farmacêuticos
SGICM	Sistema de Gestão Integrada no Circuito do Medicamento
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TCC	Terapia cognitivo-comportamental
TDV	<i>N,N,O</i> -tridesmetilvenlafaxina
TEC	Terapia Eletroconvulsiva
TNF $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
TPH2	Triptofano hidroxilase 2
TSDT	Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica
UCPC	Unidade Centralizada de Preparação de Cítotoxicos
UM	Metabolizador ultrarrápido
Valormed	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos
VEN	Venlafaxina

**Folha em branco**



# Capítulo 1 – Impacto de fatores genéticos e não genéticos na farmacocinética da Venlafaxina no tratamento da depressão

## 1. Introdução

A depressão é atualmente uma das condições neurológicas mais comuns e incapacitantes a nível mundial, tendo crescido substancialmente durante a pandemia Covid-19. A sua elevada prevalência, a variabilidade interindividual elevada e os resultados terapêuticos subótimos levam a que a depressão seja considerada como um problema de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde (OMS), dado o seu impacto económico e social elevado (1–4). De acordo com a OMS, em 2019, os transtornos depressivos afetaram cerca de 280 milhões de pessoas em todo o mundo (5,6). De acordo com o Relatório de Saúde de 2024 da OMS, a prevalência dos transtornos depressivos na Região Europeia aumentou em 2019 de 4.6% para 5.2% em 2021 (7). O Perfil de Saúde de Portugal de 2023 revela que Portugal é um dos países com maior prevalência de ansiedade e depressão na União Europeia (8). A depressão é mais comum entre o sexo feminino do que entre no sexo masculino (6). Uma das principais consequências da depressão é o suicídio. Estima-se que todos os anos mais de 720 mil pessoas morram por suicídio em todo o mundo, tendo sido considerada a terceira causa de morte global entre os 15 e os 29 anos no ano de 2021 (9).

No entanto, apesar das múltiplas linhas de tratamento antidepressivo disponíveis, cerca de 70% dos indivíduos não atinge a remissão clínica dos sintomas após a primeira tentativa de tratamento farmacológico. Por outro lado, o início tardio de resposta terapêutica dos antidepressivos aliado aos efeitos adversos frequentes e às elevadas taxas de recorrência levam à falta de *compliance* e a que muitos doentes desistam do tratamento (1,10).

A Venlafaxina (VEN) é um Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN) e é um dos antidepressivos mais usados no tratamento dos transtornos depressivos, particularmente como alternativa no tratamento de depressão resistente aos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS). Tal como outros antidepressivos, a VEN apresenta uma ampla variabilidade interindividual na farmacocinética (PK) e resposta clínica, derivada não só de fatores genéticos individuais relacionados com a farmacocinética, como os polimorfismos genéticos nas enzimas do citocromo P450 e da

glicoproteína-P (P-gp) mas também de fatores não genéticos como a co-medicação e as comorbilidades (11).

Neste sentido, compreender o impacto dos fatores genéticos e não-genéticos na PK e na resposta da VEN é um passo determinante para a individualização terapêutica e melhoria dos resultados clínicos com este fármaco (1,12).

Portanto, o presente trabalho de investigação pretende identificar biomarcadores genéticos e não genéticos que influenciam a PK da VEN no tratamento da depressão, de forma a otimizar a terapêutica.

## **1.1 Transtornos depressivos - Subtipos, apresentação clínica e fisiopatologia**

Os transtornos depressivos são definidos pela OMS como a presença de humor deprimido, perda de interesse ou prazer nas atividades do dia-a-dia, na maior parte do dia, quase todos os dias, durante pelo menos duas semanas. Falta de concentração, pensamentos suicidas, descrença no futuro, sentimentos de culpa, baixa autoestima, sensação de cansaço, falta de energia, alterações no sono, apetite e peso são sintomas que também podem estar presentes durante um episódio depressivo (6).

O diagnóstico dos transtornos depressivos consiste na identificação dos sintomas, duração e características do episódio depressivo, tendo por base as diretrizes do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição, Texto Revisto (DSM-5-TR) e da Classificação Internacional de Doenças da OMS (1). A depressão pode ser classificada como leve, moderada ou severa, dependendo da intensidade dos sintomas, do comprometimento funcional e do sofrimento emocional do doente (9).

Fatores sociais, biológicos, ambientais e psicológicos estão intimamente relacionados com o desenvolvimento de depressão. Indivíduos mais vulneráveis, que vivem eventos traumáticos ou que são expostos a situações de stress extremo estão mais predispostos ao desenvolvimento de transtornos mentais (1,6). De um modo geral, a depressão afeta indivíduos de qualquer idade, género, raça ou etnia, estando consequentemente associada a incapacidade física e cognitiva, bem como ao risco de desenvolvimento de outras doenças e ao agravamento do prognóstico de doenças crónicas já pré-existentes (1,2).

Os subtipos de desordens depressivas podem distinguir-se pela sua duração, etiologia e pelo momento do diagnóstico. A tabela seguinte resume os subtipos de transtornos depressivos e as suas principais características.

Tabela 1 - Subtipos e classificação dos transtornos depressivos.

<p><b>Transtorno Disruptivo da Desregulação do Humor</b></p>	<p>Manifesta-se em crianças e adolescentes entre os 6 e os 18 anos, sendo que o diagnóstico não pode ser feito antes ou após este intervalo de idades.</p> <p>Caracteriza-se por humor persistentemente negativo e irritabilidade recorrente, durante pelo menos 12 (1,13,14).</p>
<p><b>Transtorno Depressivo Maior</b></p>	<p>É umas das principais causas de diminuição de qualidade de vida, morbidade e mortalidade em todo o mundo. Caracteriza-se por:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Humor deprimido na maioria dos dias, aproximadamente todos os dias;</li> <li>2. Perda de interesse ou prazer nas atividades diárias;</li> <li>3. Perda de peso ou ganho de peso.</li> <li>4. Insónia, cansaço e fadiga;</li> <li>5. Agitação psicomotora ou atraso;</li> <li>6. Sentimentos de inutilidade e culpa excessiva;</li> <li>7. Dificuldade de concentração;</li> <li>8. Pensamentos recorrentes de morte ou suicídio.</li> </ol> <p>Estes sintomas devem-se manifestar por um período de pelo menos 2 semanas, onde o humor deprimido ou a perda de interesse e prazer estão presentes (1,15,16).</p>
<p><b>Desordem Depressiva Persistente (Distímia)</b></p>	<p>Define-se por humor deprimido durante a maior parte do dia, durante pelo menos 2 anos ou pelo menos 1 ano para crianças e adolescentes, com sintomas mais leves que a Depressão Major. Devem estar presente dois ou mais dos seguintes sintomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Perda de esperança;</li> <li>2. Cansaço;</li> <li>3. Insónia ou Hipersónia;</li> <li>4. Autoestima baixa;</li> <li>5. Aumento ou redução do apetite;</li> <li>6. Dificuldade de concentração e de tomada de decisões.</li> </ol> <p>A duração de 2 anos é um importante fator no momento do diagnóstico (1,17).</p>
<p><b>Transtorno Disfórico Pré-Menstrual</b></p>	<p>Manifesta-se uma semana antes do início da menstruação e, após este período verifica-se uma diminuição ou ausência de sintomas. Compreende sintomas psicológicos, somáticos e comprometimento funcional.</p>

		Devem estar presentes no mínimo 5 sintomas dos quais irritabilidade, ansiedade, humor deprimido, instabilidade, para além de perda de interesse nas atividades diárias, cansaço, alterações no sono e apetite, libido e sintomas físicos (1,18).
	<b>Transtorno Depressivo devido a outra condição Médica</b>	Caracteriza-se por humor deprimido ou perda de interesse nas atividades diárias, relacionando-se diretamente com a outra doença coexistente. Condições como Acidente Vascular Cerebral (AVC), doença de Parkinson, doença de Huntington, doença de Cushing, dor crônica, hipotireoidismo, traumatismo craniano, cancro e esclerose múltipla são doenças que potenciam o desenvolvimento de Depressão (1).
	<b>Depressão induzida por medicamentos</b>	Caracteriza-se pela presença de sintomas depressivos durante ou após a toma de certos medicamentos/substâncias. Os sintomas podem-se desenvolver ao longo de 1 mês (1).
<b>Desordens depressivas específicas e não específicas</b>	<b>Depressão recorrente breve</b>	Presença de humor deprimido durante 2 a 13 dias pelo menos uma vez por mês, num período de 12 meses seguidos (1).
	<b>Episódio depressivo de curta duração</b>	Presença de humor deprimido juntamente com outros quatro sintomas de Depressão Major, num período de 4 dias não superior a 14 dias (1).
	<b>Episódio Depressivo com sintomas insuficientes</b>	Presença de humor deprimido juntamente com um outro sintoma de Depressão Major num período de 2 semanas que não pode ser explicado por outro transtorno psiquiátrico (1).

No que respeita à etiologia e à fisiopatologia da depressão, é consensual que a depressão é uma doença multifatorial complexa onde múltiplos mecanismos têm sido correlacionados com o desenvolvimento da doença, nomeadamente alterações nos sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos, noradrenérgicos e glutaminérgicos, anomalias no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, nos fatores imunológicos e inflamatórios e diminuição da neurogênese e neuroplasticidade. Adicionalmente, o neurodesenvolvimento tem sido afetado por fatores psicológicos e sociais que predispõem à depressão (1,2,16,19).

A hipótese monoaminérgica é a mais comum no que diz respeito à fisiopatologia da depressão. Neste sentido, os mecanismos propostos para explicar o comprometimento das monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina) são a diminuição da síntese dos neurotransmissores, o aumento da sua recaptação e da degradação metabólica através das monoaminas oxidases, bem como alterações na função dos recetores monoaminérgicos (1,2,20).

O Stress e a Depressão estão frequentemente associados. Estudos demonstraram que em doentes depressivos existe uma produção aumentada da hormona libertadora da corticotropina (CRH) e de cortisol, disfunção do mecanismo de feedback negativo dos glicocorticoides, inadequada sinalização dos recetores corticosteroides e da supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Como consequência, indivíduos deprimidos demonstram hiperatividade do eixo HPA e uma resposta aumentada ao stress (1,2,21,22). Por outro lado, o cérebro tem a capacidade de se adaptar em resposta a estímulos revelando assim neuroplasticidade. A neurogénese é um contribuidor para a neuroplasticidade. Um fator determinante para a neuroplasticidade e neurogénese é o Fator Neurotrófico derivado do Cérebro (BDNF), pois este para além do seu efeito neuroprotetor, tem um papel crítico na maturação e diferenciação neuronal. Os níveis de BDNF estão diminuídos em doentes com depressão e, portanto, é considerado que este possa estar envolvido na sua fisiopatologia. O stress crónico parece suspender a produção de BDNF, no entanto, o tratamento com antidepressivos também demonstra restaurar os seus níveis e, conseqüentemente, aumentar a neurogénese e a neuroplasticidade cerebral (1,23).

Existem ainda evidências da existência de uma relação entre a depressão e a inflamação/sistema imunológico. Em doentes com depressão foram encontrados níveis elevados de marcadores imunológicos e inflamatórios, nomeadamente interleucinas (IL) IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interferon gama e proteína quimiotática de monócitos. A hiperativação do eixo HPA pelas citocinas contribui para um processo de neuroinflamação que resulta na diminuição da neurogénese, da neuroplasticidade, da neurodegeneração, na diminuição da disposição de neurotransmissores na fenda sináptica e no aumento dos níveis de glutamato que causam excitotoxicidade e conseqüente redução da produção de BDNF (1,24,25).

No que diz respeito aos fatores genéticos, um dos genes associados à depressão é o SLC6A4 que codifica o transportador de serotonina, responsável pela recaptação da serotonina da fenda sináptica para o neurónio pré-sináptico. Além deste, genes como TPH2 (triptofano hidroxilase 2) e COMT (Catecol O-Metiltransferase) têm implicação nos níveis de monoaminas (26–28). Alterações epigenéticas em genes como por exemplo, NRC31, BDNF, FKBP5, OXTR foram associadas à depressão (1,26–29).

Por fim, a relação entre o desequilíbrio da microbiota intestinal e a depressão tem demonstrado interesse particular. A microbiota intestinal é responsável pela regulação do eixo intestino-cérebro, tendo impacto significativo na síntese de neurotransmissores e na mielinização de neurónios no córtex pré-frontal e no desenvolvimento da amígdala do hipocampo. Doentes deprimidos apresentam alterações de *Firmicutes*, *Actinobacteria* e

*Bacteroidetes*. Estudos relacionam fortemente os níveis de ácidos gordos (acetato, butirato e propionato) com a depressão, pois estes encontram-se desequilibrados em doentes com depressão. Neste sentido, a administração de ácidos gordos tem revelado efeitos antidepressivos ao melhorar a permeabilidade intestinal (26,30–32).

Os fatores associados ao desenvolvimento da depressão estão resumidos na Figura 1 seguinte.

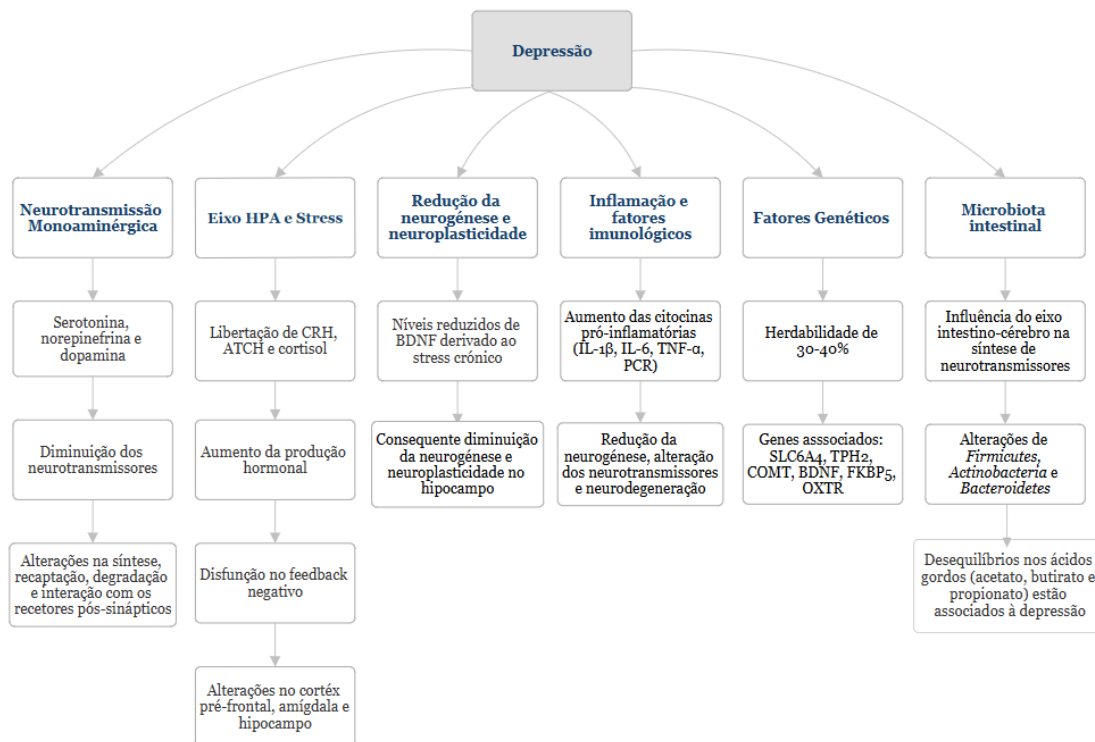


Figura 1 - Mecanismos fisiopatológicos associados ao desenvolvimento da depressão, nomeadamente neurotransmissão monoaminérgica (1,2,20), eixo HPA e stress (1,2,21,22), redução da neurogênese e neuroplasticidade (1,23), inflamação e fatores imunológicos (1,19,24,25), fatores genéticos (1,26–29) e microbiota intestinal (28,30–32).

## 1.2 Tratamento Farmacológico

O tratamento dos transtornos depressivos inclui abordagens farmacológicas com medicamentos antidepressivos, não farmacológica, como a psicoterapia, ou uma combinação de ambos (Tabela 2) (1,9–11).

Os principais objetivos do tratamento da depressão passam pela diminuição dos sintomas depressivos e prevenção de novos episódios, minimização de efeitos adversos, adesão à terapêutica e recuperação funcional do doente (1,9,10).

O tratamento da depressão é focado em três fases principais: a fase aguda, na qual o objetivo consiste no tratamento até à remissão dos sintomas depressivos; a fase de continuação, onde o objetivo é garantir a remissão dos sintomas e prevenir uma recaída e, por fim, a fase de manutenção, onde o objetivo é prevenir a recorrência de um novo episódio depressivo (1,10).

Tabela 2: Abordagens terapêuticas para o tratamento da depressão (10,33,34).

<b>Gravidade da Depressão</b>	<b>Abordagem Farmacológica</b>	<b>Abordagem Não Farmacológica</b>
<b>Leve</b>	Não é indicado o uso inicial de antidepressivos	Terapia cognitivo-comportamental (TCC) como abordagem inicial
<b>Moderada</b>	Antidepressivos de segunda geração	Psicoterapia (TCC ou psicoterapia interpessoal)
<b>Depressão grave ou resistente ao tratamento</b>	- Antidepressivos de segunda geração (uso inicial recomendado) - Mudança para outro antidepressivo ou complementação com outra abordagem farmacológica	- Psicoterapia (TCC ou psicoterapia interpessoal) combinada com antidepressivos - Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) ou Terapia Eletroconvulsiva (TEC)

Com o objetivo de atingir os melhores resultados terapêuticos e minimizar os efeitos adversos, a farmacoterapia com antidepressivos deve ser iniciada com um aumento progressivo da dose. Da mesma forma, a suspensão do tratamento deve adotar uma estratégia de redução progressiva da dose. Após a remissão dos sintomas é recomendado que o tratamento seja mantido durante pelo menos 6 a 12 meses, em contrapartida, na depressão crônica recomenda-se terapêutica crônica para toda a vida (1). Os fármacos antidepressivos distribuem-se por diferentes classes, dependendo do mecanismo de ação/e ou estrutura química (1). A tabela 3 resume as principais classes de antidepressivos com base no seu mecanismo de ação.

Tabela 3 - Sumário das principais classes de antidepressivos e respectivos mecanismos de ação (1,35).

<b>Classe</b>	<b>Mecanismo de Ação</b>	<b>Fármaco</b>
<b>ISRS</b>	Bloqueiam a recaptção de serotonina através do transportador de serotonina (SERT), prolongando a neurotransmissão serotoninérgica na fenda sináptica.	Citalopram Escitalopram Fluoxetina, Fluvoxamina Paroxetina Sertralina
<b>ISRSN</b>	Bloqueiam a recaptção de serotonina e noradrenalina, aumentando sua concentração e prolongando sua ação.	Venlafaxina Desvenlafaxina Duloxetina Levomilnaciprano Milnaciprano
<b>IMAO (Inibidores da Monoamina Oxidase)</b>	Reduzem a degradação metabólica das monoaminas pela inibição seletiva ou não seletiva das enzimas MAO-A e MAO-B.	Moclobemida Fenelzina Selegilina Tranilcipromina Isocarboxazida
<b>ADTs</b>	Aumentam as concentrações de	Amitríptilina

<b>(Antidepressivos Tricíclicos)</b>	serotonina e noradrenalina inibindo de forma seletiva e não seletiva a sua recaptação.	Nortriptilina Clomipramina Desipramina Imipramina Doxepina
<b>Antidepressivos Atípicos</b>	Diferentes mecanismos de ação, indicados para situações específicas conforme a sintomatologia predominante.	Mirtazapina Agomelatina Bupropiom
<b>Moduladores de Serotonina</b>	Facilitam a neurotransmissão das monoaminas, atuando principalmente como antagonistas do recetor 5-HT <sub>2</sub> (recetor de serotonina).	Trazodona Nefazodona

Ainda que as primeiras gerações de antidepressivos tenham sido os IMAOs e os ADTs, estes apresentam limitações no que diz respeito à sua tolerabilidade e efeitos adversos. Os IMAOs têm um potencial elevado de provocar crises hipertensivas graves, interações farmacológicas e interações alimento-fármaco. Por outro lado, os ADTs têm efeitos adversos anticolinérgicos, histamínicos e cardiotoxicos (1).

Os ISRS são atualmente a primeira linha de tratamento para os transtornos depressivos, sobretudo devido às suas características farmacocinéticas, tolerabilidade e perfil de segurança. No entanto, esta classe de antidepressivos tem ainda um início de ação terapêutica lento, baixas taxas de resposta terapêutica, para além de não ser isenta de efeitos adversos. Neste sentido, os IRSN, incluindo a VEN, surgiram como alternativa aos ISRS. Especificamente, a VEN é um dos fármacos antidepressivos mais usados no tratamento dos transtornos depressivos como alternativa na depressão resistente aos ISRS (1,35).

### **1.3 Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN)**

Os IRSN são medicamentos antidepressivos que atuam inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica, aumentando assim a estimulação dos recetores pós-sinápticos. Esta classe de antidepressivos está indicada no tratamento de transtornos depressivos, nomeadamente na depressão resistente, em casos de falha terapêutica ou resposta inadequada a ISRS de primeira linha. Além disso, são utilizados no transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico, transtorno de stress pós-traumático, no transtorno obsessivo-compulsivo e no transtorno dismórfico corporal. Estes são também utilizados de forma *off-label* no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, na neuropatia periférica diabética dolorosa, nos afrontamentos da

menopausa, na vulvodínia, na incontinência urinária, na fibromialgia e na prevenção de enxaquecas (1,36).

Os IRSN diferem entre si no que diz respeito à sua afinidade pelos transportadores de serotonina (SERT) e noradrenalina (NET) (1,35), mas também nas suas características farmacocinéticas e no potencial de interações farmacológicas (1,37,38).

De uma forma geral, os IRSN são medicamentos bem absorvidos, que apresentam baixa ligação às proteínas plasmáticas, tempos de semivida relativamente curtos e não apresentam metabolitos ativos, à exceção da VEN (1,37,38). As isoenzimas do CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 são as principais enzimas envolvidas no seu metabolismo, sendo que a P-gp está também envolvida na PK destes antidepressivos (1,37,38).

Relativamente à potência de inibição do SERT e NET, a VEN inibe a recaptação de serotonina com maior potência do que a recaptação da noradrenalina, enquanto a duloxetina e a desvenlafaxina demonstram um menor desequilíbrio de inibição, ainda assim tendem a inibir mais a recaptação de serotonina do que a norepinefrina. Pelo contrário, o milnaciprano exerce igual nível de inibição da serotonina e da norepinefrina, enquanto o levomilnaciprano demonstra maior inibição da recaptação da norepinefrina (1,37,38).

Tanto a venlafaxina como a duloxetina exibem efeitos sequenciais no que diz respeito à dose sobre a inibição, afetando primeiramente o sistema serotoninérgico e, posteriormente, o sistema noradrenérgico. De modo geral, os IRSN têm uma influência pouco significativa nos recetores dopaminérgicos, colinérgicos, histaminérgicos e  $\alpha$ 1-adrenérgicos (1,37,38).

Quanto ao perfil de efeitos adversos, os ISRS e os IRSN partilham um perfil comum de efeitos adversos, no entanto os IRSN estão mais frequentemente associados a efeitos adversos gastrointestinais e urinários, distúrbios do sono, elevação da frequência cardíaca e pressão arterial, agitação, disfunção sexual e risco de sangramento. É de notar que devido ao risco de síndrome serotoninérgica, estes medicamentos são contraindicados em doentes que receberam tratamento com IMAOs ou nas duas semanas anteriores e, devem ser utilizados com cuidado em combinação com outros medicamentos serotoninérgicos (1,37,38).

Tal como outros antidepressivos, os IRSN não devem ser descontinuados abruptamente devido ao risco de síndrome de abstinência, sendo este efeito particularmente comum com a VEN (1).

## **1.4 Venlafaxina (VEN)**

A VEN (1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexan-1-ol), foi o primeiro IRSN introduzido no mercado (1993) para o tratamento dos transtornos depressivos e ansiedade (1,11,12,39).

A VEN é utilizada em doses que variam dos 75 mg a 375 mg por dia para o tratamento dos transtornos depressivos. Dependendo da formulação, as doses acima referidas podem ser administradas uma vez por dia (libertação prolongada) ou duas vezes ao dia (libertação imediata) (40).

### **1.4.1 Farmacocinética (PK)**

A VEN é absorvida rapidamente e de forma extensiva no trato gastrointestinal após administração oral. Estudos indicam que cerca de 92% da VEN é absorvida após uma dose única. No entanto, a sua biodisponibilidade absoluta é de 40-45%, devido ao metabolismo de primeira passagem extensivo que resulta no seu principal metabolito ativo, a *O*-desmetilvenlafaxina (ODV). A administração de VEN com a comida atrasa a absorção, mas não afeta a sua biodisponibilidade (1,11,12,40).

Após entrada em circulação a VEN e a ODV são amplamente distribuídos por todo o corpo. Tendo em consideração os valores estimados do volume de distribuição aparente da VEN ( $7,5 \pm 3,7$  L/kg) e OVD ( $5,7 \pm 1,8$  L/kg), é notório que ambos têm uma boa distribuição. A fraca ligação às proteínas plasmáticas (27% para VEN e 30% para ODV) contribuem para o volume de distribuição elevado e torna as interações medicamentos relacionadas à ligação às proteínas pouco prováveis. No que diz respeito à distribuição nos tecidos, é ainda importante destacar que tanto a VEN como a ODV atravessam a placenta e são excretados no leite materno (1,12,37).

Apesar do metabolito ODV apresentar concentrações plasmáticas cerca de 2-3 vezes superiores à VEN, não há consequências terapêuticas relevantes desse metabolismo, uma vez que ambos são farmacologicamente equivalentes. Através de vias metabólicas secundárias, outros metabolitos são formados, como a *N*-desmetilvenlafaxina (NDV), o *N,O*-didesmetilvenlafaxina (DDV) e o *N,N,O*-tridesmetilvenlafaxina (TDV), no entanto estes não têm relevância terapêutica significativa (1,12).

A figura 2 apresenta as principais vias metabólicas conhecidas da VEN.

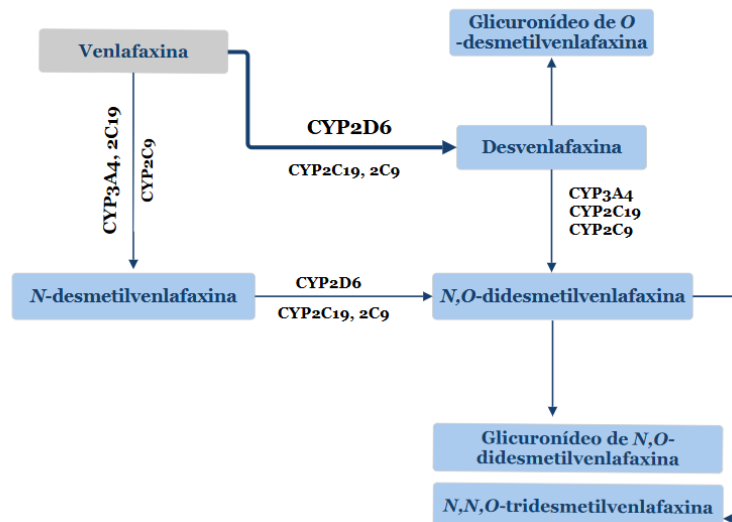


Figura 2 – Vias metabólicas da VEN (1).

A VEN sofre extensa biotransformação hepática pelas isoenzimas CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. É consensual que as reações de *O*-desmetilação e formação da ODV são predominantemente mediadas pelo CYP2D6 e secundariamente pelo CYP2C9 e CYP2C19 (1,11,12).

A biodisponibilidade e a distribuição da VEN e do seu metabolito no cérebro são também afetadas pelo facto de estes serem substratos da P-gp. Assim, indivíduos com alterações na expressão da P-gp podem apresentar variabilidade nas concentrações cerebrais de VEN/ODV e conseqüentemente na resposta clínica (1,11,12).

Por fim, cerca de 92% da VEN administrada é excretada pelos rins, com valores de semivida de eliminação de 5h para a VEN e de 11h para o seu metabolito (1,12,37,38). É importante salientar que a farmacocinética e a relação exposição-resposta da VEN é amplamente conhecida e que o intervalo terapêutico de referência recomendado para as concentrações plasmáticas da fração ativa (VEN+ODV) é de 100–400 ng/mL (1,42).

#### 1.4.2 Farmacodinâmica

A VEN inibe de forma mais potente a recaptção da serotonina do que a recaptção da noradrenalina, atuando, portanto, em doses mais baixas (75 mg/dia) como inibidor da serotonina e em doses acima de 150 mg/dia como inibidor de ação dupla (1,11,12,37).

Esta é clinicamente utilizada como uma mistura racémica de dois enantiómeros [S-(+)-VEN e R-(-)-VEN]. Enquanto o enantiómero R-(-)-VEN inibe tanto a serotonina como a noradrenalina, o enantiómero S-(+)-VEN inibe principalmente a serotonina (1,11,12,37).

Para além da inibição destes dois neurotransmissores, a VEN é também um inibidor fraco da dopamina, no entanto não inibe a MAO nem apresenta afinidade pelos recetores  $\alpha_1$ -

adrenérgicos, muscarínicos, histaminérgicos H1, benzodiazepínicos ou opioides. Assim, tem baixo potencial de efeitos adversos anticolinérgicos e hipotensão (1,11,12,37). Comparativamente aos ISRS, o seu perfil de efeitos adversos em doses mais baixas é semelhante, podendo induzir náuseas, diarreia, distúrbios do sono, disfunção sexual, enquanto em doses mais altas pode causar hipertensão, provavelmente devido à inibição da recaptação de noradrenalina (38).

Por fim, tal como outros antidepressivos que atuam na transmissão da serotonina, a VEN tem potencial de estar envolvida em interações farmacodinâmicas com fármacos serotoninérgicos, provocando síndrome serotoninérgica (1,11,12,37).

## 1.5 Variabilidade interindividual

Como já referido anteriormente, a elevada variabilidade interindividual na farmacocinética e na farmacodinâmica dos antidepressivos, incluindo da VEN, representa um problema real de saúde pública. Esta elevada variabilidade tem sido associada a fatores individuais genéticos e não genéticos, nomeadamente características fisiológicas, patológicas e ambientais (1,12). A tabela 4 descreve estes fatores individuais que podem influenciar a farmacocinética da VEN bem como a sua relevância clínica.

Tabela 4 - Fatores genéticos e não genéticos que podem influenciar a PK e a resposta clínica da VEN.

<b>Fator</b>	<b>Impacto na Farmacocinética</b>	<b>Relevância Clínica</b>	<b>Referências</b>
<b>Idade (Idosos vs. Jovens)</b>	Idosos apresentam concentrações da VEN cerca de 42-46% mais elevadas vs jovens.  Comprometimento hepático e renal, mudanças na sensibilidade e afinidade dos neurotransmissores nos idosos.	Cuidado no tratamento de VEN em idosos e uso de doses inferiores se necessário	(1,12,40,43)
<b>Índice de Massa Corporal (IMC)</b>	Untwrecker et al. (2011), não observou correlação significativa das concentrações com o peso corporal. Sigurdsson et al (2015), correlação negativa entre IMC e concentrações séricas de VEN.	VEN fármaco lipofílico, espetável que o seu volume de distribuição varie de acordo com a gordura corporal.	(43,44)

<b>Comorbilidades</b> (hipotireoidismo, diabetes, obesidade, transtorno de ansiedade, doença de Parkinson, esclerose múltipla e artrite)	<b>Insuficiência Hepática/Renal:</b>  Clearance reduzida, aumentando a semivida de eliminação e risco de toxicidade.	Redução da dose em ~50% na insuficiência hepática leve/moderada ou renal grave; redução maior em casos graves.	(1,12,45)
		Piores resultados terapêuticos, menores taxas de recuperação e maior risco de recaída em comparação com aqueles que apenas têm depressão.	(1,36)
<b>Polimedicação</b>	Inibição ou indução das isoenzimas do citocromo P450 e da P-gp.	Falha terapêutica, baixa tolerabilidade e maior incidência ou severidade de efeitos adversos.	(1,36)
	<b>Quinidina:</b> Inibição da metabolização da VEN, alterando a relação entre VEN e seu metabolito ativo.	Pode induzir fenoc conversão de EM para PM, aumentando cardiotoxicidade e efeitos adversos.	(1,12,46)
	<b>Bupropiom:</b> potente inibidor da CYP2D6 com consequente aumento das concentrações plasmáticas de VEN.	Efeitos adversos serotoninérgicos e noradrenérgicos dependentes da dose, que incluem elevação da pressão arterial e ansiedade.	(1,12)
	<b>Cetoconazol:</b> PM do CYP2D6 apresentam um aumento maior nas AUCs da venlafaxina e da O-desmetilvenlafaxina quando tratados com cetoconazol concomitante em comparação com EM.	Deve-se ter cautela quando a terapia de um paciente inclui VEN concomitante e um inibidor do CYP3A4.	(47)
<b>Polimorfismos no gene ABCB1</b>	<b>ABCB1 rs1045642 (C3435T):</b> Portadores do genótipo TT apresentam uma expressão de P-gp no duodeno cerca de 2x inferior aos portadores do genótipo CC.	Melhores taxas de remissão entre os portadores do alelo T.	(1)
	<b>Gene ABCB1 rs2032583 -</b> biodisponibilidade cerebral da VEN aumentada.	Portadores com pelo menos um alelo C (um alelo raro do SNP rs2032583) - maior probabilidade de remissão dos sintomas após 4 semanas de	(12)

		tratamento em comparação com os não portadores.	
	<b>ABCB1 rs2032582 (G2677T)</b> – demonstrou prever a resposta da VEN em adultos.	Nenhum efeito na eficácia clínica demonstrado em outros estudos.	(1)
	<b>ABCB1 1236C&gt;T, 2677G&gt;T/A e 3435C&gt;T</b> – alelo T com melhor resposta aos antidepressivos e menor tolerabilidade.	Portadores do Haplótipo TTT com melhores resultados clínicos do que aqueles com Haplótipo TTT-TTT. Haplótipo TTT-TTT associado a ideação suicida.	(1,48,49)
	<b>ABCB1 rs2032588</b> - o alelo A foi associado a um menor número de efeitos adversos no tratamento com antidepressivos.	Menor número de efeitos adversos após ajuste de acordo com o gênero, idade, dosagem e duração do tratamento.	(1,50)
<b>Fenótipo da CYP2D6</b>	<b>CYP2D6 UM</b> - Aumento do metabolismo da VEN para o seu metabolito ODV e concentrações inferiores de VEN e superior de ODV.	Não é esperada qualquer relevância clínica.	(51,52)
	<b>CYP2D6 PM e IM</b> – indícios de um risco aumentado de efeitos adversos e possível eficácia reduzida.	Selecionar uma alternativa à VEN ou reduzir a dose.	(53)
	<b>CYP2D6 PM</b> - apresentaram níveis aumentados de VEN em comparação com CYP2D6 EM.	Aumento dos efeitos adversos em PM da CYP2D6. Recomenda-se o uso de outro antidepressivo que não seja predominantemente metabolizado pelo CYP2D6. Pode considerar-se reduções de dosagem.	(51,52,54,55)
<b>Fenótipo da CYP2C19</b>	Metabolismo reduzido da VEN em indivíduos portadores do alelo CYP2C19*2 em combinação com outro alelo sem função.	Sem evidências sobre os resultados clínicos.	(56)
	<b>CYP2C19 PM</b> – aumento da resposta à VEN em pessoas com depressão, comparando com IM, EM e UM.		(57)

PM – metabolizadores lentos; IM- metabolizadores intermédios; EM – metabolizadores extensivos; UM – metabolizadores ultrarrápidos

## 2. Objetivos

A depressão é atualmente uma das condições mais incapacitantes a nível mundial e a variabilidade interindividual elevada na resposta clínica com antidepressivos pode ser explicada, pelo menos em parte, pela influência de variantes genéticas nas enzimas do Citocromo P450 e em transportadores (por exemplo a P-gp) e/ou por fatores não genéticos como comorbilidades e co-medicação. Portanto, o objetivo desta dissertação consiste na avaliação do impacto de fatores genéticos e não genéticos na PK da VEN, visando a identificação de biomarcadores terapêuticos para a otimização dos resultados clínicos com a VEN.

## 3. Metodologia

### 3.1 Protocolo do estudo e obtenção da amostra

Os dados analisados foram recolhidos no âmbito do estudo clínico *GnG-PK/PD-AD* (58,59), que contou com 182 doentes adultos clinicamente diagnosticados com depressão e tratados em ambulatório com fluoxetina, paroxetina e venlafaxina há pelo menos 2 meses. Os doentes deste estudo foram recrutados nas unidades de saúde da Região Centro de Portugal: Unidade de Saúde Familiar Condestável (Batalha, Leiria), Unidade de Saúde Familiar Ribeirinha (Guarda, Portugal), Unidade de Saúde Familiar Cruz de Celas (Cruz de Celas, Coimbra), Centro de Saúde da Covilhã (Covilhã, Castelo Branco), Centro de Saúde do Fundão (Fundão, Castelo Branco), Unidade de Saúde Familiar Topázio (Eiras, Coimbra), Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Departamento de Psiquiatria (Coimbra) e Centro Hospitalar Cova da Beira (Covilhã).

O estudo clínico *GnG-PK/PD-AD* consistiu num estudo observacional de âmbito real (*real-world-setting*) onde os doentes foram clinicamente e terapêuticamente avaliados e caracterizados numa única visita clínica (estudo *cross-sectional*) pelo médico colaborador com o estudo. Nessa visita clínica, o médico realizou a aplicação de questionário clínico para a recolha de variáveis sociodemográficas e clínicas, bem como da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens (HAMD-17) e a Checklist de Efeitos Colaterais de Antidepressivos (ASEC) para avaliar a severidade do episódio depressivo/resposta clínica ao antidepressivo e a presença de efeitos adversos. Os doentes foram ainda submetidos à recolha de uma amostra de sangue para a realização de monitorização farmacocinética das concentrações do fármaco antidepressivo/metabolito (pré-dose), bem como para a genotipagem dos genes do *ABCB1*, *CYP2D6*, *CYP2C9* e *CYP2C19*, usando métodos bioanalíticos e de genotipagem validados previamente (58,60,61). Com a genotipagem dos genes do citocromo P450, o fenótipo dos metabolizadores foi determinado com base no

Score de Atividade (AS) através do genótipo. Os resultados da genotipagem são apresentados como uma combinação dos alelos estrela recebidos de cada um dos progenitores, formando um diplótipo. O sistema AS atribuiu uma pontuação a cada alelo conforme a sua funcionalidade (nula, reduzida ou aumentada). Aos alelos com atividade nula, reduzida, normal e aumentada foi-lhes dada as pontuações de 0, 0.5, 1 e 2, respetivamente. Por fim, a soma das pontuações dos dois alelos traduziu-se em: metabolizadores lentos (gPM;  $AS \leq 0.5$ ), ausência de atividade funcional; metabolizadores intermédios (gIM;  $AS = 1$  ou  $1.5$ ), atividade reduzida; metabolizadores extensivos (gEM;  $AS = 2$ ), atividade normal; metabolizadores ultrarrápidos (gUM;  $AS > 2$ ), atividade aumentada (1,62). É de destacar que o estudo e todos os protocolos envolvidos foram aprovados pelos Comitês de Ética locais competentes e pela CNPD – Comissão Nacional de Proteção de Dados, assim como o mesmo foi apresentado aos participantes, sendo recolhido consentimento informado, livre e esclarecido. O estudo e respetivo protocolo clínico foram realizados de acordo com os princípios da Declaração de Helsínquia.

### **Critérios de inclusão e exclusão**

Foram tidos em consideração os seguintes critérios de inclusão:

- Diagnóstico de depressão;
- Tratamento ambulatorio antidepressivo com VEN;
- Regime de dosagem estável com VEN há pelo menos dois meses.

Foram tidos em consideração os seguintes critérios de exclusão:

- Menores de 18 anos;
- Doentes incapazes de prestar o consentimento esclarecido e informado;
- Diagnóstico de demência, autismo, transtornos psicóticos (incluindo transtorno bipolar e transtornos alimentares);
- Doenças físicas ou neurológicas significativas com impacto na saúde mental.

## **3.2 Análise de Dados**

Os dados clínicos e terapêuticos recolhidos no estudo *GnG-PK/PD-AD* foram previamente transferidos e armazenados numa base de dados eletrónica que foi utilizada como fonte no presente trabalho para a análise estatística dos dados. A análise estatística foi realizada com recurso ao software estatístico *IBM SPSS Statistics, versão 28*.

A Tabela 5 resume as variáveis clínicas, PK, genéticas e não genéticas recolhidas e utilizadas durante o estudo. Considerando que o objetivo principal do estudo era avaliar o impacto na PK da VEN, as variáveis PK foram definidas como *endpoints* primários (variáveis dependentes) enquanto as variáveis passíveis de afetar a PK consideradas como covariáveis genéticas e não genéticas (variáveis independentes). Por sua vez, as covariáveis

genéticas e não genéticas foram ainda divididas em covariáveis primárias e secundárias tendo em consideração o objetivo do estudo e a importância farmacológica e clínica que essas variáveis tinham nas concentrações e na PK de VEN.

Tabela 5 - Classificação das variáveis em endpoints primários, covariáveis genéticas e covariáveis não genéticas.

<b>Endpoints primários - Farmacocinética (PK)</b>	<b>Covariáveis Genéticas</b>	<b>Covariáveis Não Genéticas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- C/D Cf+cm</li> <li>- C/D metabolito</li> <li>- C/D fármaco</li> </ul>	<p><b>Variáveis primárias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fenótipo da CYP2D6<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>Variáveis secundárias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fenótipo da CYP2C9</li> <li>- Fenótipo da CYP2C19</li> <li>- Haplótipo TTT</li> <li>- Genótipo ABCB1 rs2032588</li> </ul>	<p><b>Variáveis secundárias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade</li> <li>- Faixa etária</li> <li>- Género</li> <li>- Duração da depressão</li> <li>- Duração do tratamento</li> <li>- Regime posológico</li> <li>- Tratamento com antidepressivo anterior</li> <li>- Motivo da descontinuação</li> <li>- Comorbilidades (nº e tipo)</li> <li>- Co-medicação (nº e tipo)</li> <li>- Score de interação fármaco-proteína<sup>1</sup> (DPI): DPI P-gp; DPI 2C9; DPI 2C19; DPI 2D6</li> </ul>

<sup>1</sup>O score de interação fármaco-proteína foi calculado através do método descrito em “GnG-PK/PD-AD” (1),

<sup>2</sup> Fenótipos: PM, metabolizadores lentos; IM, metabolizadores intermédios; EM, metabolizadores extensivos; UM, metabolizadores ultrarrápidos. C/D Cf+Cm, concentrações da porção ativa normalizadas pela dose; C/D metabolito, concentrações do metabolito (ODV) normalizadas pela dose; C/D fármaco, concentrações de VEN normalizadas pela dose; DPI, score de interação fármaco-proteína; P-gp, Glicoproteína P.

Em termos de análise estatística, foi feita uma primeira análise descritiva (de frequências, médias, medianas, desvios-padrão, coeficientes de variação, máximo e mínimo) das variáveis demográficas, clínicas e terapêuticas da população de forma a realizar uma caracterização inicial da amostra. Posteriormente, a avaliação da relação (impacto) entre as variáveis genéticas e não genéticas e as variáveis PK foi realizada através de uma análise estatística descritiva e gráfica exploratória, seguida de uma análise multivariada.

Especificamente, efetuou-se uma análise exploratória gráfica através de gráficos Boxplot das covariáveis genéticas (Fenótipo dos CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, Haplótipo TTT e Genótipo ABCB1 rs2032588) e não genéticas (idade, faixa etária, género, duração da depressão, duração do tratamento, comorbilidades, co-medicação e DPI) com o objetivo avaliar a influência destas variáveis nas concentrações normalizadas pela dose da VEN, do seu metabolito (ODV) e da porção ativa (VEN + ODV).

Por fim, foi realizada uma análise estatística multivariada utilizando Modelos Mistos Lineares, tendo como objetivo testar o efeito das covariáveis genéticas e não genéticas identificadas para o estudo (Tabela 5, Fenótipo das CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, Haplótipo TTT, Genótipo ABCB1 rs2032588, género, idade, faixa etária, DPI e nº total de fármacos(co-medicação)) e as três variáveis dependentes de concentração da VEN, ODV e porção ativa. De forma considerar a variabilidade inter-doente e um eventual efeito multicêntrico do estudo, todos os modelos incluíram a identificação do Centro Clínico e a Identificação do Sujeito como efeitos fixos e aleatórios, respetivamente.

A análise multivariada teve como base um modelo inicial (modelo 1) onde as covariáveis genéticas e não genéticas primárias e secundárias de interesse (Tabela 5) foram conjuntamente adicionadas como efeitos fixos.

Tendo em conta os critérios de “Goodness of Fit” e a significância dos efeitos fixos, as variáveis primárias (Fenótipo CYP2D6) foram sempre mantidas no modelo independentemente do resultado estatístico, uma vez que tínhamos interesse no seu impacto na farmacocinética da VEN e, as variáveis secundárias foram exploradas e eliminadas se não tivessem significância estatística. As variáveis não foram consideradas estatisticamente significativas sempre que o intervalo de confiança (B) da variável estimada incluía o 0. As variáveis dos fenótipos dos CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 tiveram sempre como grupo de controlo os metabolizadores extensivos. Partindo como base do modelo 1.4 que incluía o Centro Clínico e o Fenótipo da CYP2D6, foram-se explorando outros modelos com as restantes covariáveis genéticas e não genéticas acima descritas.

## **4. Resultados**

### **4.1 Caracterização da amostra**

#### **4.1.1 Perfil Clínico e terapêutico**

As tabelas 6 e 7 resumem as características sociodemográficas, clínicas e terapêuticas da amostra em estudo. Especificamente, a amostra era constituída por 72 doentes caucasianos tratados com VEN há pelo menos dois meses, dos quais 52 eram mulheres e 20 homens. Os doentes em estudo tinham idades compreendidas entre os 24 e os 76 anos, sendo os adultos a faixa etária predominante no estudo, representando 58.3% da amostra (n=42). Os dados mostram que a maioria dos indivíduos sofria de depressão por um período superior a 24 meses (69.4%), sofrendo deste modo de depressão crónica, sendo que 47.2% dos doentes estavam a fazer tratamento antidepressivo por um período superior a 24 meses. No que diz respeito ao regime posológico, 31 (43.1%) doentes encontravam-se a fazer 75 mg/dia, 23 (31.9%) 150 mg/dia, 11 (15.3%) 37,5 mg/dia, 6 (8.3%) 225 mg/dia e apenas 1 (1.4%) 300 mg/dia de VEN. Destaca-se também que 45

(62.5%) dos doentes foram tratados previamente com outro antidepressivo e que a principal razão da descontinuação do tratamento foi a falha terapêutica (50%). Além disso, 62.5 % dos doentes não atingiu a remissão dos sintomas depressivos com o tratamento antidepressivo anterior.

Tabela 6 - Resumo das características sociodemográficas da amostra em estudo (n=72).

<b>Variável</b> (média ± desvio padrão) (mínimo, mediana, máximo)	<b>Descrição</b>	<b>N (%)</b>
<b>Faixa etária</b>	Jovens	1 (1.4)
	Adultos	42 (58.3)
	Idosos	29 (40.3)
<b>Idade (anos)</b> (55.5 ± 11.6) (24, 56.5, 76)	20-35	4 (5.6)
	36-50	22 (30.6)
	51-64	29 (40.3)
	≥ 65	17 (23.6)
<b>Género</b>	Feminino	52 (72.2)
	Masculino	20 (27.8)
<b>Duração da depressão (meses)</b>	2-6	1 (1.4)
	6-12	12 (16.7)
	12-24	9 (12.5)
	≥ 24	50 (69.4)
<b>Regime Posológico (mg)</b> (108.9 ± 59.1) (37.5, 75, 300)	37,5	11 (15.3)
	75,0	31 (43.1)
	150,0	23 (31.9)
	225,0	6 (8.3)
	300,0	1 (1.4)
<b>Duração do tratamento (meses)</b>	2-6	15 (20.8)
	6-12	9 (2.5)
	12-24	14 (19.4)
	≥ 24	34 (47.2)
<b>Tratamento prévio com outro antidepressivo</b>	Sim	45 (62.5)
	Não	27 (37.5)
<b>Razão de descontinuação do tratamento</b>	Falha terapêutica	36 (50.0)
	Efeitos adversos	6 (8.3)
	Falha terapêutica e efeitos adversos	2 (2.8)
	Outros	1 (1.4)

	Omissos	27 (37.5)
<b>Remissão terapêutica</b>	Remissão	27 (37.5)
	Não remissão	45 (62.5)

Dos 72 doentes em estudo, 38 (52.8%) apresentavam uma a duas comorbidades em simultâneo com o diagnóstico de depressão. Destacam-se as doenças cardiovasculares (38.9%) e endócrinas e metabólicas (50%) como as comorbidades mais predominantes entre os indivíduos. Além disso, a maioria dos doentes em estudo estavam polimedicados, com 36 (50%) e 30 (41.7%) dos 72 doentes a tomar entre dois a quatro fármacos e mais quatro fármacos, respetivamente. No que respeita à psico-farmacoterapia, a grande maioria dos doentes (66.7%) estava a tomar apenas um antidepressivo (VEN) e 44.4% dos doentes pelo menos um ansiolítico ou hipnótico.

Tabela 7 - Perfil de comorbidades e características terapêuticas da amostra em estudo. (n=72)

Variável	N (%)	Variável	N (%)
<b>Nº de comorbidades</b>		<b>Nº total de fármacos</b>	
0	16 (22.2)	Monoterapia	6 (8.3)
1-2	38 (52.8)	2-4 fármacos	36 (50.0)
3-5	17 (23.6)	>4 fármacos	30 (41.7)
>5	1 (1.4)		
		<b>Nº de antidepressivos</b>	
<b>Tipos de comorbidades</b>		1	48 (66.7)
		2	22 (30.6)
Sangue	0 (100)	3	2 (2.8)
Cardiovascular	28 (38.9)	<b>Nº de antipsicóticos</b>	
Gastrointestinal	7 (9.7)	0	56 (77.8)
Geniturinária	1 (1.4)	1	14 (19.4)
Infeciosas	1 (1.4)	2	2 (2.8)
Endócrina, nutricional e metabólica	36 (50)	<b>Nº de ansiolíticos, sedantes hipnóticos</b>	
Mental e comportamental	3 (4.2)	0	32 (44.4)
Sistema nervoso	2 (2.8)	1	32 (44.4)
Musculoesquelética e tecido		2	8 (11.1)
		<b>Nº de outros fármacos*</b>	2.5 ± 2.6 (0, 2, 11)

conjuntivo	15 (20.8)
Respiratória	5 (6.9)
Pele	1 (1.4)
Ocular e auricular	2 (2.8)
Outras	3 (4.2)

#### 4.1.2 Potencial de fenoc conversão induzida por fármacos

Tendo em consideração o estado polimedicado dos doentes e o potencial de interações farmacológicas, o score de interação fármaco-proteína (DPI) foi calculado para a P-gp, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19 (secção 3.2). A tabela 8 apresenta a distribuição da amostra em relação ao DPI e potencial de fenoc conversão induzida por fármacos. Globalmente, 36.1%, 98,6%, 59,7% e 41.7% dos doentes estava sob tratamento com fármacos inibidores da P-gp, CYP2D6, CYP2C9 e do CYP2C19 respetivamente e, portanto, sob risco de inibição e fenoc conversão induzida por fármacos destas proteínas.

Por outro lado, 62.5%, 40,3% e 58.3% dos doentes estava a fazer terapêutica com baixo potencial de interação com a P-gp, CYP2C9 e CYP2C19 respetivamente e, por sua vez, baixo potencial de fenoc conversão induzida por fármacos destas proteínas.

Tabela 8 - Distribuição da amostra em relação ao potencial de fenoc conversão induzida por fármacos (DPI).

Potencial de fenoc conversão induzida por fármacos	P-gp	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19
Potencial para estar inibido n (%)	26 (36,1)	71 (98,6)	43 (59,7)	30 (41,7)
Baixo potencial n (%)	45 (62,5)	1 (1,4)	29 (40,3)	42 (58,3)
Potencial para estar induzido n (%)	1 (1,4)	--	--	--
DPI (média ± DP)	-0,82 ± 1,26	-2,30 ± 1,24	-1,49 ± 1,28	-0,96 ± 0,89

#### 4.1.3 Genotipagem dos genes do CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e ABCB1

No que diz respeito à atividade funcional dos CYPs prevista com base no genótipo (fenótipo previsto pelo genótipo), é de salientar que a maioria dos doentes (64%) dos apresentavam uma atividade funcional do sistema CYP2C6-CYP2C9-CYP2C19 reduzida. De facto, cerca de 50%, 21% e 44% dos doentes foram identificados como metabolizadores

lentos (gPMs) ou intermédios (gIMs) do CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9, respetivamente. É ainda de salientar que cerca de 25% dos doentes foram identificados como metabolizadores ultrarrápidos do CYP2C19.

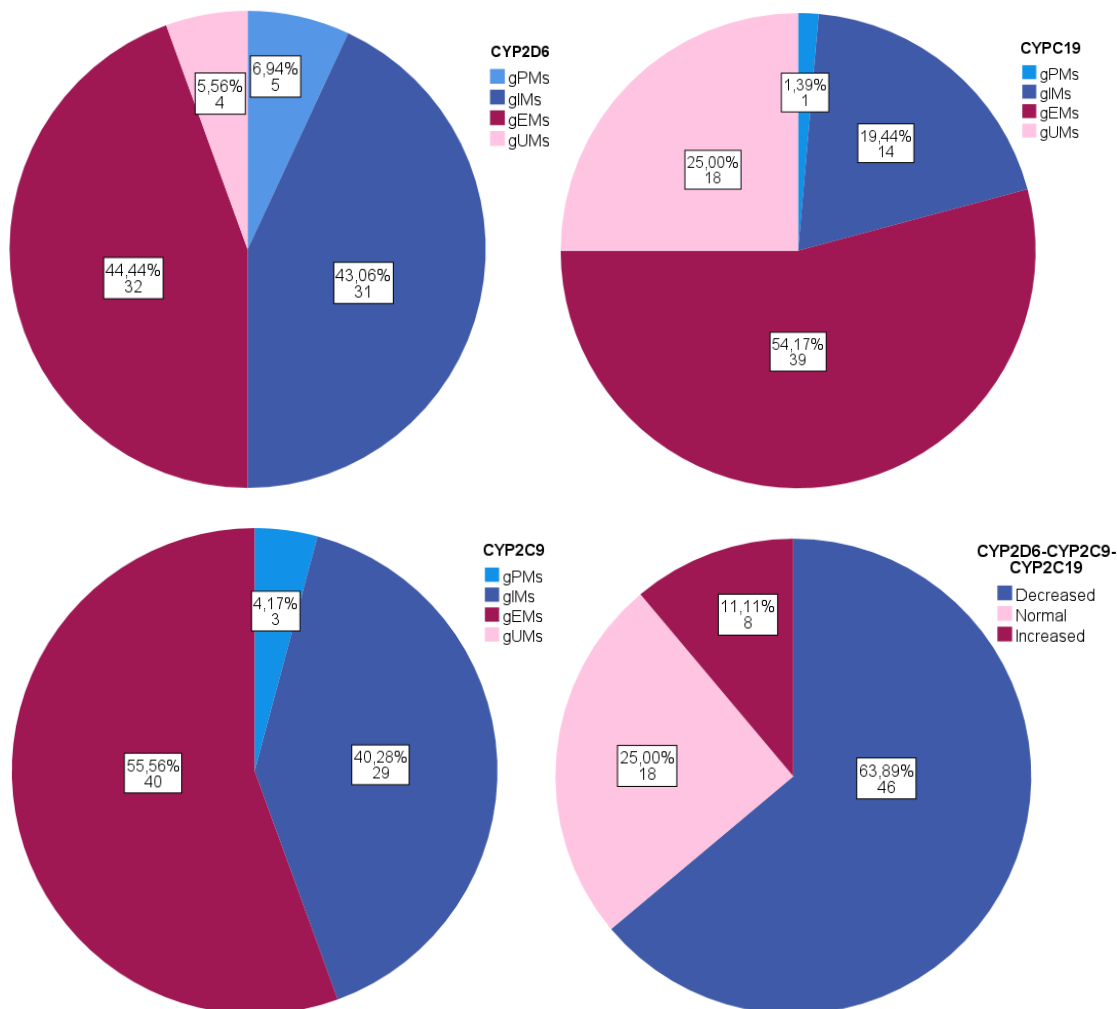


Figura 3 - Frequência dos fenótipos previstos pelos genótipos dos CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 e CYP2D6-CYP2C19-CYP2C9 na amostra em estudo. gEMs, metabolizadores extensivos previstos pelo genótipo; gIMs, metabolizadores intermediários previstos pelo genótipo; gPMs, metabolizadores lentos previstos pelo genótipo; gUMs, metabolizadores ultrarrápidos previstos pelo genótipo.

Relativamente ao gene da P-gp (*ABCB1*), a maioria dos doentes (62,5%) foi identificado com a presença de polimorfismos genéticos *ABCB1* 1236C>T, 2677G>T/A e 3435C>T (haplótipo TTT ou TTT-TTT) enquanto cerca de 15% apresentava polimorfismos genéticos no *ABCB1* rs2032588.

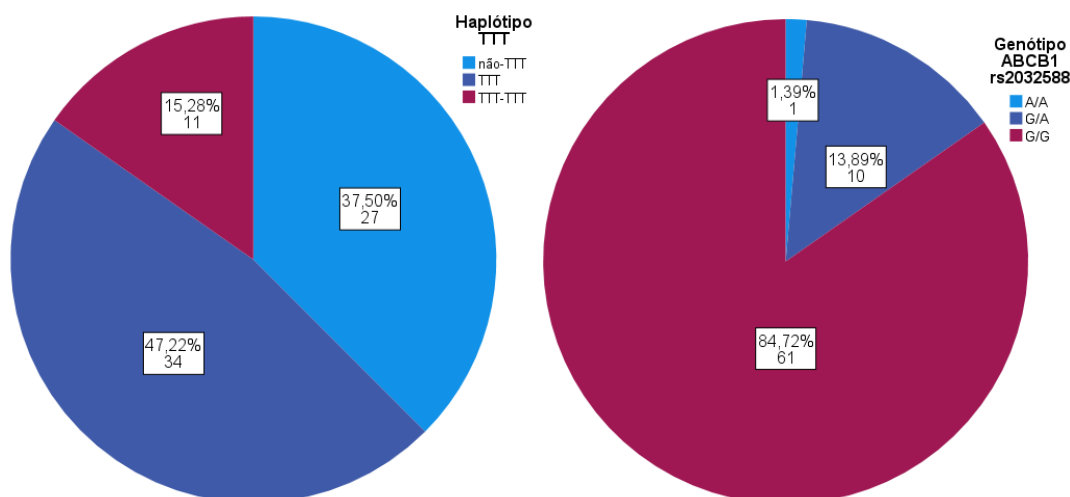


Figura 4 - Frequência do Haplótipo TTT e do genótipo ABCB1 rs2032588 na amostra em estudo. (n=72).

#### 4.1.4 Farmacocinética da Venlafaxina (VEN)

Tal como referido na secção 3.1, uma amostra de sangue foi recolhida em condições de estado-estacionário antes da administração da próxima dose em cada doente para a quantificação das concentrações plasmáticas de VEN e seu metabolito ativo, ODV. A tabela 9 apresenta a estatística descritiva das concentrações plasmáticas observadas para a VEN, ODV e VEN+ODV (porção ativa) normalizadas pela dose.

Tabela 9 - Concentrações plasmáticas em estado-estacionário de VEN (C/D fármaco), do metabolito (C/D metabolito) e da porção ativa normalizadas pela dose (C/D Cm+Cf).

	C/D Fármaco (ng/ml/mg)	C/D metabolito (ng/ml/mg)	C/D Cf+Cm (ng/ml/mg)	Cf+Cm (ng/ml)
Média ± desvio padrão	0.79 ± 1.2	1.3 ± 0.94	2.1 ± 1.6	236.1 ± 258.2
Mínimo, mediana, máximo	0, 1.2, 8.2	0, 1.2, 3.4	0, 1.2, 9.2	0, 156.6, 1373.2
Coefficiente de variação (%)	151.9	72.3	76.2	109.4

Tal como esperado, as concentrações do metabolito ativo ODV foram superiores às concentrações do fármaco VEN. Além disso, uma variabilidade interindividual elevada foi observada nas concentrações da VEN, ODV e VEN+ODV (%CV>70%). É ainda de salientar que não foram detetadas concentrações plasmáticas de VEN e ODV em 6 dos doentes analisados.

Relativamente às concentrações da porção ativa, mais de metade dos doentes apresentavam concentrações fora do intervalo terapêutico recomendado para a VEN (100-400 ng/ml para VEN+ ODV), com 25 (34,7%) e 12 (16,7%) dos 72 doentes analisados com concentrações da porção ativa abaixo e acima do intervalo terapêutico, respetivamente.

## 4.2 Impacto das variáveis clínicas (genéticas e não genéticas) na Farmacocinética da VEN

Após a caracterização da amostra, segue-se uma análise exploratória gráfica e análise estatística multivariada onde foi avaliado o impacto das variáveis clinicamente relevantes (genéticas e não genéticas) inicialmente identificadas como primárias e secundárias (Tabela 5) nas concentrações plasmáticas da VEN (C/D fármaco), do seu metabolito (C/D metabolito) e da porção ativa (C/D Cm+Cf) normalizadas pela dose.

### 4.2.1 C/D fármaco

A figura 5, 6 e 7 apresenta a distribuição (boxplot) das C/D da VEN pelo fenótipo previsto pelo genótipo do CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19 (covariáveis primárias e secundárias), respetivamente. A Tabela 10 sumaria a estatística descritiva das concentrações de VEN normalizadas pela dose vs respetivos fenótipos. A tabela 14 em anexo apresenta o resultado da análise multivariada do impacto de covariáveis genéticas e não genéticas consideradas como efeitos fixos/aleatórios nas C/D da VEN, nomeadamente a significância estatística dos efeitos (covariáveis) avaliados (as).

Como é possível observar na figura 5, há um claro decréscimo das concentrações de VEN à medida que a atividade funcional da CYP2D6 aumenta (de gPMs para gUMs). De facto, as medianas das C/D da VEN dos gEMs são 76% e 32% inferiores às dos gPMs e gIMs, respetivamente. Comparativamente às concentrações com os gUMs, as medianas das C/D da VEN dos gEMs são 2.5 vezes maiores às dos gUMs. Por sua vez, embora exista uma tendência crescente na média das concentrações do CYP2C9 (tabela 10), a distribuição das concentrações entre os diferentes grupos metabolizadores dos CYP2C19 e do CYP2C9 não parece apresentar diferenças significativas. De facto, na análise multivariada (tabela 14), os gPMs do CYP2D6 e do CYP2C19 foram identificados como efeitos fixos significativos no modelo 1. No entanto, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nas C/D da VEN entre os gPMs e os gEMs do CYP2C19 e do CYP2D6, quando comparados diretamente (*pairwise comparison*). Isto levou a que o CYP2C19 não fosse retido como covariável nos modelos seguintes (modelos 2-6), uma vez que é considerada ter um papel secundário na PK da VEN. O fenótipo do CYP2D6 (covariável de interesse primária) foi retida nos modelos seguintes; no entanto apenas no modelo 4 foi identificada como efeito fixo significativo, aqui com diferença estatística entre os gPMs e os gUMs na *pairwise comparison*. A dissociação entre a análise gráfica exploratória e a análise multivariada pode estar associado às diferenças de (e reduzida) dimensão de amostra dos diferentes grupos de fenótipo, bem como à elevada variabilidade interindividual observada nas C/D da VEN (%CV > 60%).

Relativamente ao impacto de covariáveis secundárias, a Figura 14 em anexo apresenta a distribuição (boxplots) das C/D da VEN por género, faixa etária, número de comorbidades, duração da depressão, duração do tratamento, número total de fármacos, genótipo ABCB1 rs2032588, Haplótipo TTT e pelo DPI da P-gp, CY2D6, CYP2C19 e CYP2C19.

Globalmente, a distribuição das C/D da VEN são similares entre as categorias de número de comorbidades e genótipo ABCB1 rs2032588.

Embora não tenham sido identificadas como efeitos fixos significativos na análise multivariada (modelos 5 e 6), a análise gráfica demonstra uma ligeira tendência para C/D da VEN superiores nas mulheres vs. homens (aumento de 16% na mediana das C/D da VEN) e nos idosos vs. adultos (aumento de 15% na mediana das C/D da VEN), embora as diferenças não pareçam ser clinicamente significativas (< 20%).

Na categoria de duração da depressão parece também existir uma tendência de aumento das concentrações da VEN com o aumento da duração da depressão (aumento de 2.5 e 1.3 vezes na mediana das C/D da VEN). Esta tendência crescente, embora menos evidente, parece também estar presente com o aumento da duração do tratamento (aumento de 1.2, 3 e 0.8 na mediana das C/D da VEN).

O boxplot do número total de fármaco vs C/D da VEN sugere um decréscimo das concentrações de VEN com o aumento de número de fármacos, principalmente entre o grupo em monoterapia (média  $\pm$  SD: 1.29 $\pm$ 1.26) e os grupos de 2-4 fármacos (média  $\pm$  SD: 0.62 $\pm$ 0.89) e >4 fármacos (média  $\pm$  SD: 0.89 $\pm$ 1.49). Quando comparadas as medianas, as C/D da VEN do grupo em monoterapia são 3 e 2.4 vezes maiores do que nos grupos de 2-4 fármacos e >4 fármacos, respetivamente. Esta observação gráfica é corroborada pela análise multivariada do modelo 4, onde o número total de fármacos foi identificado como um efeito fixo significativo e foram também identificadas diferenças significativas nas C/D da VEN entre estes grupos (pairwise comparison). No entanto na interpretação destes resultados deve ser considerado que o grupo em monoterapia apresentava apenas 6 indivíduos (8.3%).

Relativamente ao impacto da co-medicação na atividade funcional do CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e da P-gp e conseqüentemente na PK da VEN não foram encontradas diferenças significativas nas concentrações de VEN entre indivíduos que apresentam potencial de inibição, baixo potencial de inibição e potencial para indução por fenoc conversão para o CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 e P-gp Estes resultados são também corroborados pela análise multivariada (tabela 14, modelo 3) da análise multivariada.

Por sua vez, existe uma clara tendência de decréscimo C/D da VEN com a presença de um haplótipo (TTT (média  $\pm$  SD: 0.78 $\pm$ 1.45)) ou dois haplótipos (TTT-TTT, (média  $\pm$  SD: 0.40 $\pm$ 0.42)) vs. não-TTT (média  $\pm$  SD: 0.95 $\pm$ 1.06), particularmente quando as

medias são comparadas (diminuição de 34% e de 52% nas medias das C/D da VEN). O haplótipo TTT não foi identificado como efeito fixo significativo nas C/D da VEN, no entanto importa salientar que este resultado pode estar associado à elevada variabilidade e dimensão limitada da amostra.

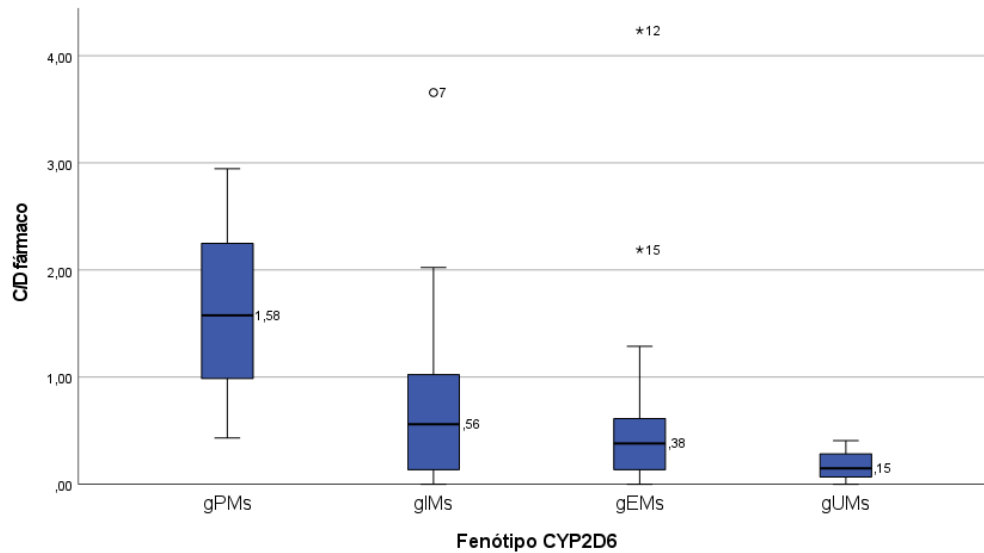


Figura 5 - Distribuição das concentrações de VEN normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2D6.

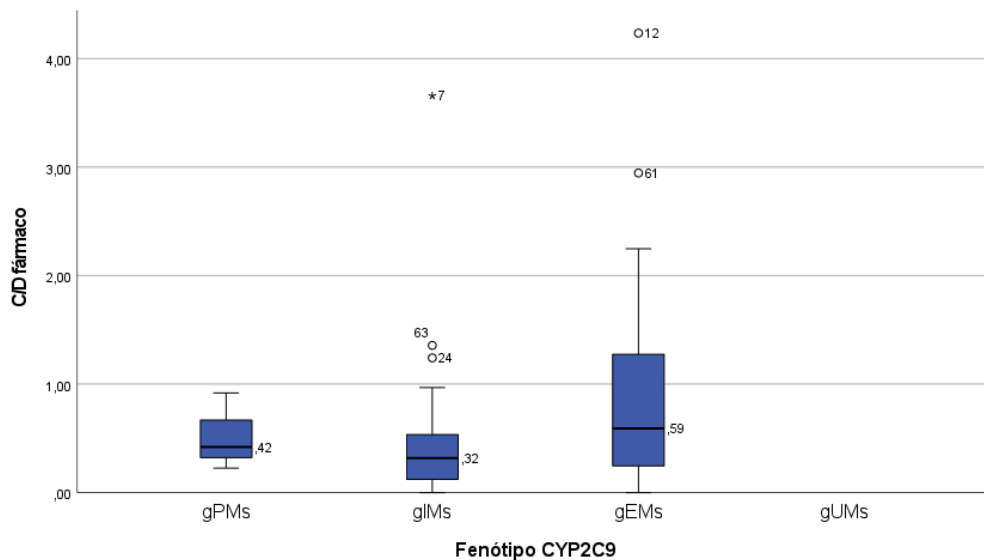


Figura 6 - Distribuição das concentrações de VEN normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2C9.

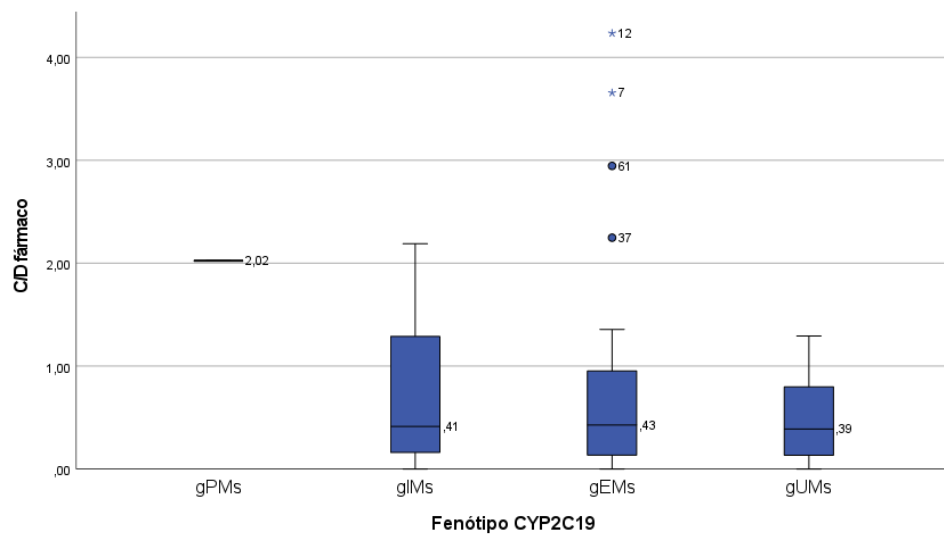


Figura 7 - Distribuição das concentrações de VEN normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2C19.

Tabela 10 - Estatística descritiva das concentrações de VEN normalizadas pela dose vs fenótipos dos CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9.

		<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>Mediana</b>	<b>Coef. de Variação (%)</b>	<b>IC 95% (Inferior)</b>	<b>IC 95% (Superior)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Fenótipo CYP2D6	gPMs	5	1.64	1.00	1.58	60.76	0.40	2.87	0.43	2.95
	gIMs	31	0.71	0.75	0.56	105.45	0.43	0.98	0.00	3.66
	gEMs	32	0.81	1.57	0.38	194.93	0.24	1.38	0.00	8.20
	gUMs	4	0.18	0.17	0.15	143.92	-0.09	4.45	0.00	0.41
Fenótipo CYP2C19	gPMs <sup>1</sup>	1	2.02	_____	2.02	_____	_____	_____	_____	_____
	gIMs	14	1.16	2.21	0.41	182.85	-0.07	2.39	0.00	8.20
	gEMs	39	0.77	0.98	0.43	126.44	0.46	1.09	0.00	4.24
	gUMs	18	0.46	0.39	0.39	84.18	0.27	0.65	0.00	1.29
Fenótipo CYP2C9	gPMs	3	0.52	0.36	0.42	68.53	-0.37	1.41	0.23	0.92
	gIMs	29	0.49	0.71	0.32	146.38	0.22	0.76	0.00	3.66
	gEMs	40	1.0270	1.46	0.59	142.42	0.56	1.49	0.00	8.20

<sup>1</sup> Resultado individual de média e mediana.

#### 4.2.2 C/D metabolito

A figura 8, 9 e 10 apresenta a distribuição (boxplot) das C/D da ODV pelo fenótipo previsto pelo genótipo do CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19 (covariáveis primárias e secundárias), respetivamente. A Tabela 11 sumaria a estatística descritiva das C/D da ODV vs respetivos fenótipos. A tabela 15 em anexo apresenta o resultado da análise multivariada do impacto de covariáveis genéticas e não genéticas consideradas como efeitos fixos/aleatórios nas C/D da ODV, nomeadamente a significância estatística dos efeitos (covariáveis) avaliados (as).

Como mostram as figuras 8 e 9, existe uma tendência crescente global nas C/D da ODV à medida que a atividade funcional do CYP2D6 e CYP2C19 aumenta (de gPMs para os gEMs), com uma espécie de *plateau* (similaridade) entre os gEMs e os gUMs. Em termos de medianas, a C/D da ODV são 48% inferiores nos gPMs vs. gEMs da CYP2D6. Em contrapartida, parece existir uma tendência decrescente das C/D da ODV à medida que a atividade funcional do CYP2C9 aumenta, embora essa diferença seja mais expressiva comparando os gPMs (média  $\pm$  SD: 2.24 $\pm$ 1.40) com os gIMs (média  $\pm$  SD: 1.28 $\pm$ 0.88) ou gEMs (média  $\pm$  SD: 1.24 $\pm$ 0.93). As medianas das C/D da ODV foram 52% e 66% inferiores nos gPMs para os gIMs e gEMs, respetivamente. No entanto, na interpretação dos resultados é necessário ter em consideração que os gPMs do CYP2C9 são apenas 3, representando 4.17% dos doentes da amostra. Importa salientar que a análise multivariada (Tabela 15) não revelou diferenças significativas nas concentrações entre os metabolizadores dos CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9.

Analisada graficamente a distribuição C/D do metabolito pelas covariáveis secundárias (Figura 15 em anexo), nas categorias de número de comorbilidades, genótipo ABCB1 rs2032588 e DPIs (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e P-gp) não foram verificadas diferenças significativas nas concentrações.

Na faixa etária parece existir um aumento das C/D da ODV dos adultos (média  $\pm$  SD: 0.98 $\pm$ 0.83) para os idosos (média  $\pm$  SD: 1.77 $\pm$ 0.91). Esta diferença confirmou-se na análise multivariada (modelo 5, tabela 15), uma vez que detetou uma diferença estatisticamente significativa entre idosos vs. adultos (aumento de 78% na mediana das C/D de ODV). Além disso, o modelo 5.1 detetou diferenças estatisticamente significativas nas concentrações do metabolito entre o grupo dos 20-35 anos e os restantes grupos de idade. Também na análise do boxplot (Figura 15 em anexo) relativo ao género verificou-se um aumento das concentrações de ODV nas mulheres vs. homens (aumento de 42% na mediana das C/D de ODV nas mulheres), embora não significativa na análise multivariada (modelo 6, Tabela 15). Estes resultados do efeito do género e da idade nas concentrações da ODV estão alinhados com os efeitos observados nas concentrações do fármaco, VEN (secção 4.2.1).

No que diz respeito à duração da depressão, verificou-se a tendência crescente na distribuição das concentrações de ODV com o avançar do número de meses da depressão, principalmente do período de 6 a 12 meses e o período superior a 24 meses (aumento de cerca de 2 vezes na mediana das C/D da ODV). Embora não tão evidente, a mesma tendência parece também estar presente para a duração do tratamento.

Relativamente ao número de fármacos, parece existir uma diminuição das concentrações de ODV com o aumento de número de fármacos tomados em simultâneo com a VEN, particularmente entre monoterapia e 2-4 fármacos (redução mediana em cerca de 56%) ou > 4 fármacos (redução mediana em cerca de 32%). As médias e desvio padrão dos grupos em monoterapia, 2-4 fármacos e >4 fármacos são  $2.07 \pm 1.0$ ,  $1.08 \pm 0.91$  e  $1.42 \pm 0.88$ , respetivamente. No entanto, na análise multivariada (modelo 4, tabela 15) esta diferença não foi significativa. Este resultado pode estar associado ao baixo número de doentes em monoterapia (N=6, 8.3%) vs. as outras duas categorias (N=36 e N=30).

Contrariamente ao observado para a C/D da VEN, na análise gráfica não parece existir uma diferença significativa nas C/D da ODV com a presença de um haplótipo (TTT (média  $\pm$  SD:  $1.19 \pm 0.91$ )) ou dois haplótipos (TTT-TTT, (média  $\pm$  SD:  $1.16 \pm 0.71$ ) vs. não-TTT da P-gp, o que foi confirmado pela análise multivariada.

Por fim, importa salientar que na análise multivariada (modelos 1.4, 3, 5.1 e 6, tabela 15) a variável Centro Clínico foi encontrada como efeito fixo significativo nas C/D da ODV em vários modelos: por exemplo, o centro clínico COND vs. Centro clínico TOP (variável referência) e o Centro Clínico CHUC vs. o Centro Clínico TOP. Isto indica a existência de variabilidade nas concentrações da ODV que pode estar associada ao centro de estudo e respetivos procedimentos.

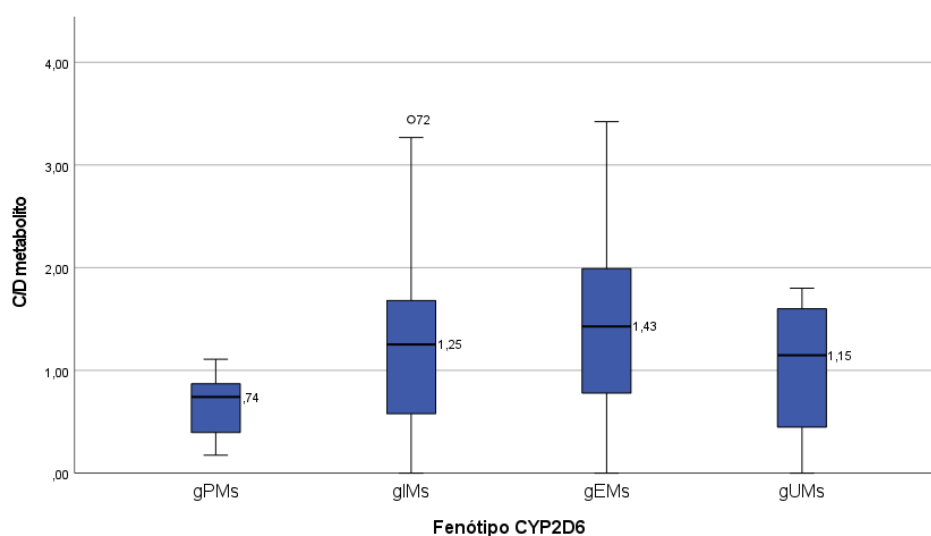


Figura 8 - Distribuição das concentrações de ODV normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2D6.

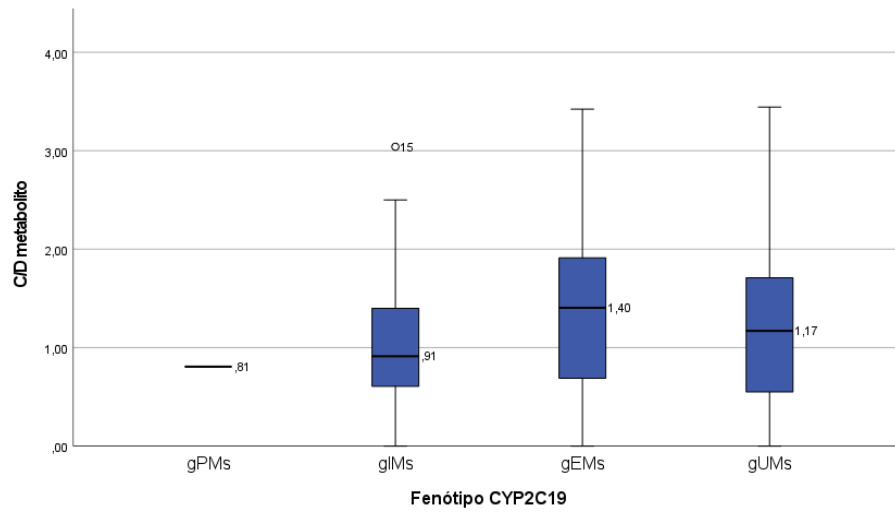


Figura 9 - Distribuição das concentrações de ODV normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2C19.

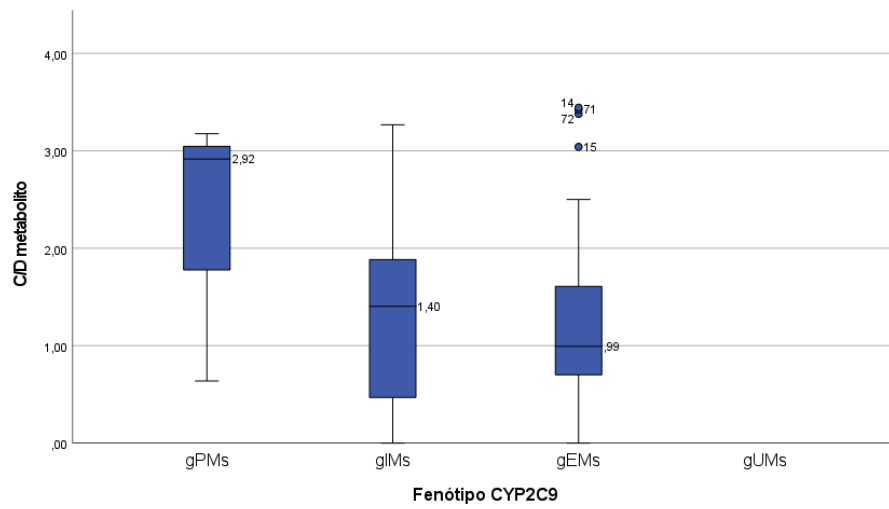


Figura 10 - Distribuição das concentrações de ODV normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2C9.

Tabela 11 - Estatística descritiva das concentrações da OVD normalizadas pela dose vs fenótipos dos CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9.

		N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coef. de Variação (%)	IC 95% (Inferior)	IC 95% (Superior)	Mínimo	Máximo
<b>Fenótipo CYP2D6</b>	gPMs	5	0,66	0.37	0,74	56,66	0,20	1,12	0,18	1,11
	gIMs	29	1,26	0.91	1,25	72,50	0,92	1,59	0,00	3,44
	gEMs	29	1,48	1.01	1.43	68,04	1,12	1,85	0,00	3,42
	gUMs	3	1,02	0.78	1,15	75,83	-0,21	2,26	0,00	1,80
<b>Fenótipo CYP2C19</b>	gPMs <sup>1</sup>	1	0.81	_____	0.81	_____	_____	_____	_____	_____
	gIMs	14	1,14	0.86	0,91	75,38	0,64	1,63	0,00	3,04
	gEMs	39	1,36	0.98	1,40	71,99	1,04	1,68	0,00	3,42
	gUMs	18	1,34	0.96	1,17	71,65	0,86	1,82	0,00	3,44
<b>Fenótipo CYP2C9</b>	gPMs	3	2,24	1.40	2,92	62,25	-1,23	5,71	0,64	3,18
	gIMs	29	1,28	0.88	1,40	68,92	0,95	1,63	0,00	3,27
	gEMs	40	1,25	0.93	0,99	74,61	0,95	1,55	0,00	3,44

<sup>1</sup> Resultado individual de média e mediana.

### 4.2.3 C/D Cf+Cm

As figuras 11, 12 e 13 apresentam a distribuição (boxplot) das C/D da VEN+ODV pelo fenótipo previsto pelo genótipo do CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19 (covariáveis primárias e secundárias), respetivamente. A Tabela 12 sumaria a estatística descritiva das C/D da VEN+ODV vs respetivos fenótipos. A tabela 16 em anexo apresenta o resultado da análise multivariada do impacto de covariáveis genéticas e não genéticas consideradas como efeitos fixos/aleatórios nas C/D da VEN+ODV, nomeadamente a significância estatística dos efeitos (covariáveis) avaliados (as).

Como mostra a figura 10, existe uma tendência decrescente nas C/D VEN+ODV dos gPMs (média  $\pm$  SD:2.30 $\pm$ 1.04) para os gUMs (média  $\pm$  SD:1.20 $\pm$ 0.93) do CYP2D6, verificando-se a maior diferença de concentração entre estes dois grupos de metabolizadores. Apesar disso, as diferenças entre os grupos são modestas e dentro da variabilidade observada entre os grupos (%CV: 45-84%). Em termos de medianas, as C/D da VEN+ODV foram 15% inferiores nos gPMs vs. gEMs e 17% e 38% superiores nos gEMs vs. os gIMs e gUMs, respetivamente. Na mesma ordem, a figura 12 mostra também um decréscimo das concentrações dos gPMs (média  $\pm$  SD:2.77 $\pm$ 1.69) para os gEMs (média  $\pm$  SD:2.27 $\pm$ 1.77) do CYP2C9 (diminuição de 39% nas medianas da C/D da VEN+ODV). No entanto, deve ter-se em consideração a reduzida (3 doentes) dimensão da amostra de metabolizadores lentos do CYP2C9. Por sua vez, não parece existir diferenças nas concentrações da porção ativa entre os diferentes fenótipos do CYP2C19. A análise multivariada (tabela 16) não detetou nenhuma diferença nas C/D da porção ativa entre os diferentes metabolizadores dos CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9.

Avaliadas C/D da VEN+ODV versus as variáveis secundárias (Figura 16), verificou-se que não existem diferenças significativas na distribuição C/D da VEN+ODV pelas categorias de número de comorbilidades, genótipo ABCB1 rs2032588, DPIs (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e P-gp).

Na categoria Faixa Etária parece haver um aumento das concentrações da porção ativa com o avançar da idade (aumento de 55% nas medianas da C/D da VEN+ODV nos idosos). A média e desvio padrão no grupo dos adultos e idosos são 0.12 $\pm$ 0.46 e 0.40 $\pm$ 0.19, respetivamente. A análise multivariada (modelo 5, tabela 16) não confirma esta tendência, no entanto o modelo 5.1 identifica diferenças significativas nas concentrações da porção ativa do grupo de 20-35 anos relativamente aos restantes grupos de idade.

Verificou-se também uma tendência crescente nas concentrações da porção ativa entre mulheres vs. homens (aumento de 11.5% nas medianas da C/D da VEN+ODV nas mulheres), embora o género não tenha sido identificado como efeito fixo na análise multivariada (modelo 6, tabela 16).

No que diz respeito ao número total de fármacos parece existir uma tendência decrescente nas C/D da VEN+ODV com o aumento de número de fármacos tomados (diminuição de 56% e 35% nas medianas C/D da VEN+ODV), no entanto devemos ter atenção à dimensão diminuta da amostra em monoterapia. A análise multivariada (modelo 4, tabela 16) não releva nenhuma diferença nas concentrações.

Relativamente à duração da depressão, verificou-se igualmente uma tendência de aumento das C/D da VEN+ODV com o avançar dos meses, principalmente entre 6-12 meses e >24 meses (aumento de cerca de 3 vezes na mediana das C/D da VEN+ODV), a qual é também aparente com o aumento de números de meses de tratamento (aumento de cerca de 2 vezes na mediana das C/D da VEN+ODV).

Por fim, de acordo com os resultados observados nas C/D da VEN+ODV, existe uma clara tendência de decréscimo nas C/D da VEN+ODV com a presença de um haplótipo TTT (média  $\pm$  SD:1.97 $\pm$ 1.76) ou dois haplótipos TTT-TTT (média  $\pm$  SD:1.56 $\pm$ 1.03) vs. não-TTT (média  $\pm$  SD:2.46 $\pm$ 1.68) (diminuição de 19% e 36% nas medianas das C/D da VEN+ODV).

O Centro Clínico COND na análise multivariada demonstrou apresentar diferenças nas concentrações da porção ativa relativamente ao Centro Clínico TOP nos modelos 3 e 5.1, sendo que nos restantes modelos a Pairwise Comparison mostrou-se negativa.

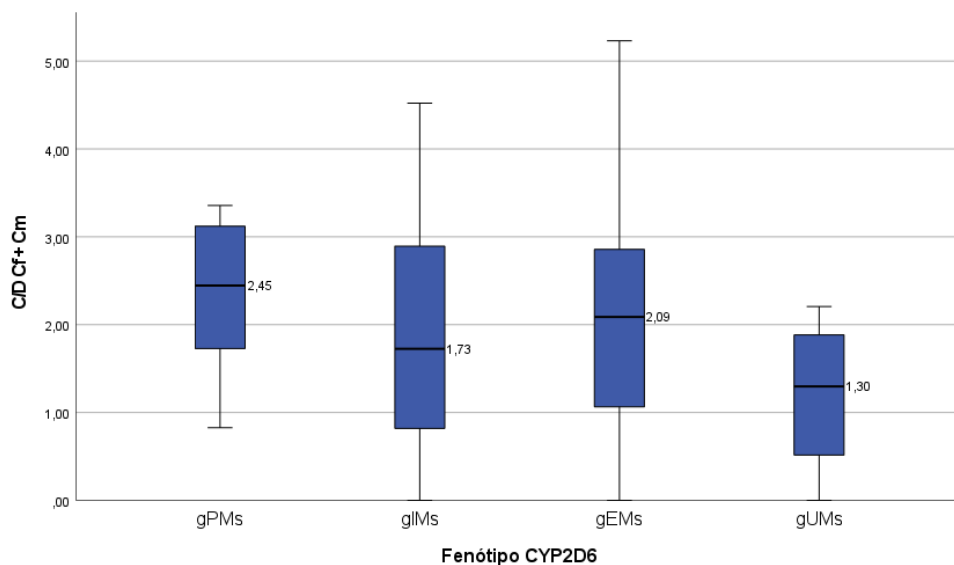


Figura 11 - Distribuição das concentrações de VEN+ ODV normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2D6.

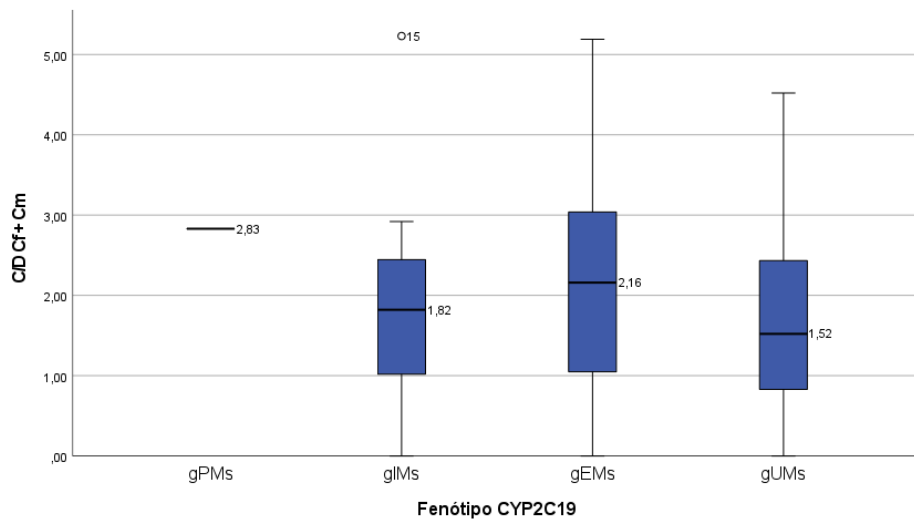


Figura 12 - Distribuição das concentrações de VEN+ ODV normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2C19.

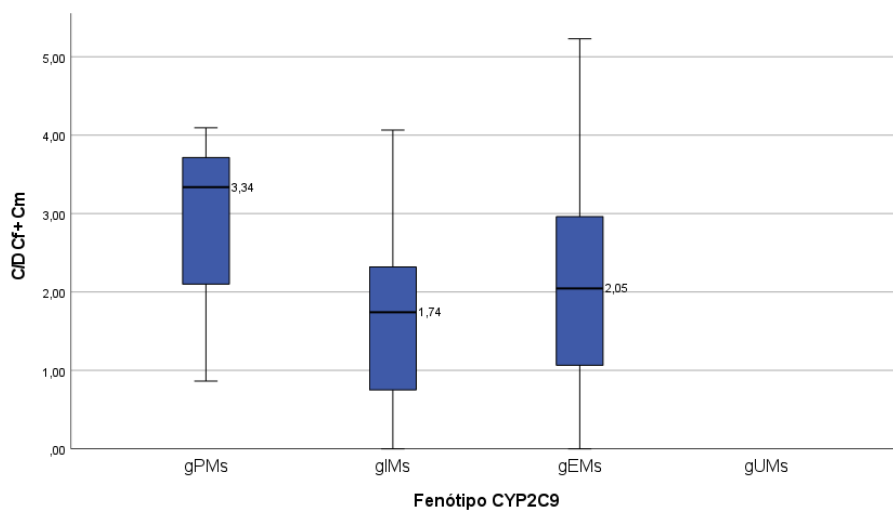


Figura 13 - Distribuição das concentrações de VEN+ODV normalizadas pela dose pelo fenótipo do CYP2C9.

Tabela 12 - Estatística descritiva das concentrações da VEN+OVD normalizadas pela dose vs fenótipos dos CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9.

		N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coef. de Variação (%)	IC 95% (Inferior)	IC 95% (Superior)	Mínimo	Máximo
<b>Fenótipo CYP2D6</b>	gPMs	5	2.30	1.04	2.45	45.17	1.01	3.58	0.83	3.36
	gIMs	31	1.97	1.49	1.73	75.48	1.42	2.51	0.00	6.50
	gEMs	32	2.29	1.92	2.09	83.89	1.60	2.98	0.00	9.15
	gUMs	4	1.20	0.93	1.30	77.75	-0.28	2.68	0.00	2.21
<b>Fenótipo CYP2C19</b>	gPMs <sup>1</sup>	1	2.83	_____	2.83	_____	_____	_____	_____	_____
	gIMs	14	2.30	2.36	1.82	102.83	0.93	3.66	0.00	9.15
	gEMs	39	2.13	1.54	2.16	71.99	1.64	2.63	0.00	6.50
	gUMs	18	1.80	1.28	1.52	70.94	1.17	2.44	0.00	4.52
<b>Fenótipo CYP2C9</b>	gPMs	3	2.77	1.69	3.34	61.12	-1.43	6.96	0.86	4.10
	gIMs	29	1.77	1.44	1.74	81.46	1.22	2.32	0.00	6.50
	gEMs	40	2.27	1.78	2.05	78.12	1.71	2.84	0.00	9.15

<sup>1</sup> Resultado individual de média e mediana.

## 5. Discussão

Este trabalho consistiu na avaliação do impacto de fatores genéticos e não genéticos na PK da VEN com objetivo de identificar biomarcadores terapêuticos e, desta forma, otimizar os resultados clínicos.

Como referido anteriormente, este estudo partiu de uma subamostra do estudo clínico *GnG-PK/PD-AD*, tendo sido estudados 72 doentes com diagnóstico de depressão há pelo menos dois meses. A maioria dos doentes eram adultos (58.3%) e do sexo feminino (72.2%), que sofriam de depressão crónica e faziam medicação antidepressiva por um período superior a 24 meses (Tabela 6). O que observamos está de acordo com os dados da OMS, que indica maior prevalência da depressão em mulheres e adultos (1,6–8). É também importante destacar que 62.5% dos doentes foram tratados previamente com outro antidepressivo e que o principal motivo da descontinuação foi a falha terapêutica. Este dado é particularmente relevante pois a VEN é muitas vezes utilizada como alternativa terapêutica aos ISRS no tratamento dos transtornos depressivos após falha terapêutica. (1,12,40,63).

Mais de metade dos doentes da amostra apresentavam entre uma a duas comorbilidades (52.8%) paralelamente ao diagnóstico de depressão. Cerca de 50% dos doentes apresentavam comorbilidades endócrinas e metabólicas (comorbilidades frequentemente presentes na depressão) que são fatores de variabilidade que contribuem para as baixas taxas de remissão (1,36). Além disso, 91.7% dos doentes eram polimedicados, que consequentemente pode resultar em interações medicamentosas. De facto, 98.6%, 59.7%, 41.7% e 36,1% dos doentes estavam num estado de potencial inibição do CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e P-gp, as principais enzimas metabolizadoras da VEN. Destaca-se particularmente os 98.6% doentes que tomavam fármacos inibidores da CYP2D6, visto que esta é a principal via metabólica da VEN e que resulta no seu metabolito ativo (ODV). Está descrito que estes fatores podem condicionar as concentrações, os resultados clínicos com VEN e as taxas de recuperação (1,36).

Quando analisadas as concentrações em condições de estado-estacionário verificou-se concentrações da ODV superiores à da VEN, no entanto era expectável uma vez que a VEN sofre extensa metabolização para o seu metabolito ativo. Além disso, observou-se elevada variabilidade interindividual nas concentrações de VEN, ODV e VEN+ODV ( $CV\% \geq 70\%$ , Tabela 9), com 51.4% dos doentes fora da janela terapêutica recomendada (100-400 ng/ml) o que pode colocar estes doentes sob risco de falha terapêutica, toxicidade e efeitos adversos. Também se verificou que 6 doentes não apresentavam concentrações da VEN e da ODV, o que pode ser indicativo de regimes posológicos desadequados e elevada variabilidade interindividual. Embora as concentrações plasmáticas dos antidepressivos

não possam, por si só, ser o biomarcador ideal para os resultados clínicos, devido à falta de uma correlação direta, a monitorização VEN+ODV tem sido recomendado para melhorar e otimizar os tratamentos (1).

Analisada a capacidade metabólica dos doentes em estudo, verificou-se que cerca de 64% dos doentes apresentou uma capacidade metabólica reduzida, o que seria expectável, pois encontrou-se uma considerável taxa de polimorfismos genéticos no CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19, com cerca de 50% e 44% dos doentes com a capacidade metabólica funcional reduzida (gPMs e gIMs) para os CYP2D6 e CYP2C9. Por sua vez, 15% apresentaram-se como gPM e gIM e 25% como gUMs do CYP2C19. Para o gene ABCB1, verificou-se uma elevada frequência (62.5%) dos haplótipos TTT e TTT-TTT. Este dado é importante uma vez que portadores do Haplótipo TTT foram associados a melhores resultados terapêuticos, mas também a menor tolerabilidade, devido à menor expressão da P-gp na barreira hematoencefálica (BH). Por sua vez, o Haplótipo TTT-TTT tem sido relacionado a piores resultados terapêuticos e à ideação suicida (1,48,49).

Tendo em consideração o impacto dos fatores genéticos e não genéticos partimos para uma análise exploratória gráfica e análise multivariada a fim de encontrar possíveis preditores das concentrações da VEN e ODV.

As concentrações da VEN e VEN+ODV mostraram uma diminuição com o aumento da atividade funcional do CYP2D6 (covariável primária), ainda que esta diminuição não tenha sido tão acentuada nas concentrações da porção ativa. De facto, as C/D da VEN nos gEMs (metabolizadores de referência) são 76% e 32% inferiores em comparação com os gPMs e os gIMs. Por sua vez, as concentrações do metabolito aumentaram com o aumento da atividade funcional do CYP2D6, tendo-se verificado que os gPMs apresentavam C/D da ODV 48% inferiores relativamente aos gEMs. No entanto, o impacto do fenótipo previsto pelo genótipo do CYP2D6 na PK da porção ativa (VEN+ODV) revelou-se bastante modesto, com uma diminuição de apenas 15% dos gPMs para os gEMs. Estas observações seriam de esperar, pois está descrito que os gPMs apresentam concentrações superiores de VEN comparativamente aos gEMs, e os gUMs apresentam maiores concentrações da ODV e menores da VEN (51,52,54,55). Conhecida a importância do CYP2D6 na PK da VEN era de esperar encontrar maior impacto desta nas concentrações, no enquanto feita a análise multivariada do seu efeito nas 3 variáveis de concentração, apenas se revelou um efeito fixo estatisticamente significativa nos modelos 1 e 4 nas C/D da VEN. Este efeito significativo só se confirmou no modelo 4 entre os fenótipos dos gPMs e gUMs. No entanto, importa destacar que a diferença na dimensão da amostra entre metabolizadores da CYP2D6 (gPMs: 5; gIMs: 31; gEMs: 32; gUMs: 4), para além da limitada amostra em estudo (N=72) e a elevada variabilidade interindividual (%CV > 60%; %CV > 55%; %CV > 60%, Tabelas 10,11 e 12), podem justificar a falta de correlação entre a análise exploratória

e a análise multivariada. Ainda assim, importa destacar que as diferenças observadas nas concentrações da VEN, ODV e VEN+ODV na análise exploratória entre os diferentes grupos metabolizadores do CYP2D6 estão dentro da variabilidade observada nas concentrações (%CV de 45% a 195%), sugerindo um impacto clínico limitado. De facto, alguns estudos descrevem que ainda que possam existir diferenças nas concentrações entre diferentes fenótipos do CYP2D6, estas diferenças não têm efeito suficiente nos resultados clínicos e, portanto a genotipagem do CYP2D6 não prediria a eficácia da VEN (64-66). Estudos/análises exposição-resposta são necessários para concluir definitivamente sobre o impacto clínico de tais diferenças na PK da VEN.

Por sua vez, este estudo reforça o papel secundário dos CYP2C9 e CYP2C19 na metabolização da VEN. De facto, os fenótipos destas isoenzimas não se mostraram estatisticamente significativas nas análises feitas vs. concentrações, ainda que se tenha observado na análise gráfica exploratória dos fenótipos do CYP2C9 que as C/D da ODV decrescem 52% e 66% dos gPMs para os gIMs e gEMs e, que as C/D da VEN+ODV decrescem 39% dos gPMs para os gEMs. Os gPMs do CYP2C19 ainda se mostrou um efeito fixo significativo, mas quando comparada diretamente não se verificaram diferenças com os restantes metabolizadores. No entanto, como anteriormente mencionado é importante ter em consideração a diferença na dimensão da amostra entre os diferentes fenótipos da CYP2C19 (gPMs: 1; gIMs: 14; gEMs: 39; gUMs: 18) e da CYP2C9 (gPMs: 3; gIMs: 29; gUMs: 40) e a elevada variabilidade interindividual dos fenótipos do CYP2C19 (%CV > 80%; %CV > 70%; %CV > 70%, Tabelas 10,11 e 12) e da CYP2C9 (%CV > 60%; %CV > 60%; %CV > 60%, Tabelas 10,11 e 12) na análise destes resultados. Observou-se também uma diminuição clara das C/D da VEN e das C/D da VEN+ODV dos portadores do Haplótipo TTT e Haplótipo TTT-TTT vs não-TTT. Ainda que esta diminuição nas C/D da VEN e nas C/D da VEN+ODV se revele modesta (34%, 19% e 36%) e dentro da variabilidade, a diminuição das C/D da VEN dos portadores do Haplótipo TTT-TTT vs não-TTT (52%) mostra-se mais expressiva. Os fracos resultados terapêuticos nos portadores do Haplótipo TTT-TTT podem ser em parte justificados pelas baixas concentrações observadas (1,48,49). Por outro lado, tendo em conta a menor expressão da P-gp na BH descrita, seria de esperar observar um aumento das concentrações da VEN, no entanto este facto não se observou, provavelmente devido à dimensão da amostra e à alta variabilidade. Relativamente ao gene ABCB1 rs2032588, apenas 15% dos doentes apresentava polimorfismos, não tendo sido demonstrada a sua influência nas concentrações da VEN e nos resultados clínicos nas análises feitas.

Em relação aos fatores não genéticos, o género e a idade revelaram-se preditores das concentrações da VEN, ODV e VEN+ODV. As diferenças nas concentrações da VEN, da ODV e da VEN+ODV entre mulheres e homens foi observada na análise gráfica

exploratória com aumento para as mulheres de 16%, 46% e de 55%, respetivamente. Estas observações estão alinhadas com a literatura que associa as mulheres a níveis mais elevados de VEN e do seu metabolito, ainda que na prática estas diferenças não sejam consideradas clinicamente relevantes (67).

Quando comparadas as diferentes faixas etárias, os idosos destacaram-se com as C/D da VEN, C/D da ODV e C/D da VEN+ODV mais elevadas do que nos adultos. De facto, observaram-se aumentos de 15% nas C/D da VEN e da porção ativa, mas com maior expressão nas C/D da ODV com aumento de 78%. Esta diferença entre adultos e idosos foi também identificada na análise multivariada. O aumento nas concentrações nos idosos é modesto, particularmente na porção ativa, no entanto ainda que com base apenas na idade não são necessários ajustes específicos na posologia, nos idosos é recomendado precaução e a utilização da dose efetiva mais baixa (40). Estes dados confirmam o descrito na literatura que indica concentrações sistémicas superiores da VEN e do seu metabolito em idosos.

Como já referido, a grande maioria dos doentes da amostra eram polimedicados (>90%). A análise exploratória deteta um decréscimo nas C/D da VEN, C/D da ODV e C/D da VEN+ ODV com o aumento do número de fármacos tomados. Esta diferença nas concentrações é particularmente notada no grupo em monoterapia que apresenta maiores concentrações. A diferença nas C/D da VEN entre estes grupos foi confirmada pela análise multivariada. No entanto, neste caso seria de esperar maiores concentrações com o aumento de número de fármacos pelo facto de haver uma elevada percentagem de doentes a fazer inibidores das isoenzimas. Esta observação poderá ser explicada pela dimensão limitada da amostra (monoterapia=6) e pela distribuição dos fenótipos da CYP2D6 pelos diferentes grupos de monoterapia (gIM:5; gEM:1), 2-4 fármacos (gPM:5; gIM:14; gEM:15; gUM:2) e >4 fármacos (gIM:12; gEM:16; gUM:2).

Em relação ao DPI dos CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e P-gp, neste estudo esta variável não foi identificado como fator com impacto na PK da VEN. Além desta, ainda que esteja descrito que as comorbilidades podem afetar os resultados terapêuticos com a VEN, piorar as taxas de remissão, agravar o risco de recaídas e ainda afetar as concentrações da VEN (1,36), como por exemplo a insuficiência renal, as comorbilidades não foram identificadas como fatores com impacto no PK da VEN. Para isto deve ter-se em consideração mais uma vez a diferença amostral entre os grupos e a elevada variabilidade interindividual.

As variáveis duração da depressão e duração do tratamento numa primeira análise gráfica exploratória foram associadas a concentrações mais elevadas com o aumento do número de meses de depressão e tratamento, no entanto estas diferenças podem ser justificadas pela alta variabilidade. Além disso, é provável que elevada frequência de farmacoresistência em doentes crónicos possa justificar estas achados.

Por fim, destaca-se também as C/D da ODV e as C/D da VEN+ODV mais elevadas no Centro Clínico TOP comparativamente aos Centros clínicos CHUC e COND. Estas diferenças indicam variabilidade associada ao centro clínico e eventualmente aos respetivos procedimentos, indicando o Centro Clínico como uma potencial variável de confusão nas concentrações da VEN. De forma a controlar esta variabilidade, o Centro Clínico foi retido como um efeito fixo em todos os modelos da análise multivariada.

## 6. Conclusão

Ainda que não tenham sido entrados resultados revolucionários, este estudo demonstrou que o tratamento da depressão com VEN apresenta uma variabilidade interindividual significativa, tanto genética como não genética, confirmou a literatura já existente, dá destaque a possíveis biomarcadores e reforça o papel integrativo de fatores genéticos e não genéticos na monitorização terapêutica da VEN (1).

É de salientar o fenótipo do CYP2D6 foi a principal variável com efeito nas concentrações da VEN. No entanto, estas diferenças são modestas, principalmente na porção ativa, o torna a sua relevância nos resultados clínicos questionável e a genotipagem do CYP2D6 sem reais benefícios. Ainda assim, os gPMs e os gIMs confirmam ser preditores de concentrações mais altas de VEN e VEN+ODV e de concentrações mais baixas do metabolito (51,52). Por outro lado, os CYP2C9 e CYP2C19, apesar de participarem do metabolismo da VEN, não se mostraram biomarcadores relevantes. Isso pode ser explicado por serem isoenzimas metabolizadoras secundárias da VEN e pela sua possível inibição devido à fenoc conversão induzida por fármacos (ainda que não se tenha mostrado significativa), reduzindo ainda mais seu papel no metabolismo da VEN.

Isto leva também a concluir que o potencial de fenoc conversão induzida por fármacos dos CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 e da P-gp não se mostrou ser um preditor das concentrações de VEN, provavelmente porque a fenoc conversão das isoenzimas CYP também depende do perfil genético individual, mas também pela dimensão da amostra. Além disso, os polimorfismos encontrados no gene ABCB1 da P-gp demonstram uma clara tendência de diminuição das concentrações com a presença de um haplótipo TTT ou dois haplótipos TTT-TTT vs. não-TTT, particularmente entre os não-TTT vs. Haplótipo TTT-TTT, podendo isto justificar os fracos resultados terapêuticos deste último grupo.

As variáveis não genéticas como género, faixa etária, número total de fármacos confirmaram o seu impacto nas concentrações da VEN, sendo as mulheres, os idosos e nº mais elevado de fármacos tomados preditores de maiores concentrações de VEN. Em contrapartida, o número de comorbilidades não se relevou ser preditor das concentrações da VEN.

Os resultados aqui apresentados mostraram que, além da alta variabilidade genética observada na PK da VEN, fatores como gênero, faixa etária e polimedicação, podem afetar a PK da VEN (40,67). Assim, os resultados aqui encontrados neste estudo devem ter especial atenção, pois ajudam a explicar o porquê da farmacogenética e o genótipo, isoladamente, não conseguem explicar totalmente a variabilidade nos resultados terapêuticos e também a dificuldade em encontrar biomarcadores terapêuticos clinicamente úteis baseando-se apenas na genética.

Para concluir, sendo que este estudo partiu de uma subamostra do estudo *GnG-PK/PD-AD*, os resultados aqui apresentados devem ser interpretados como exploratórios devido ao limitado tamanho da amostra e elevada variabilidade. Estudos de maior escala, envolvendo particularmente análises exposição-resposta, serão necessários para confirmar os resultados aqui observados e a relevância clínica do impacto das variáveis genéticas e não genéticas na PK da VEN aqui identificadas.

## 7. Referências

1. Magalhães PRM. Pharmacometric Evaluation of the Clinical Impact of Genetic Polymorphisms of the Cytochrome P450 and P-Glycoprotein in the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antidepressant Drugs: Fluoxetine, Paroxetine and Venlafaxine. 2020;1.
2. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? Behavioural Brain Research [Internet]. 2018;341:79–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025>
3. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. The Lancet. 2021;398(10312):1700–12.
4. Butlen-Ducuing F, Haberkamp M, Aislaitner G, Bałkowiec-Iskra E, Mattila T, Doucet M, et al. The new European Medicines Agency guideline on antidepressants: a guide for researchers and drug developers. European Psychiatry. 2024;67(1):10–2.
5. Transforming mental health for all.
6. Depressive disorder (depression) [Internet]. [cited 2025 Jan 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
7. Relatório Europeu de Saúde 2024: manter a saúde no topo da agenda [Internet]. [cited 2025 Jun 4]. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2025-10668-50440-76183>
8. Portugal: Perfil de Saúde do País 2023. Portugal: Perfil de Saúde do País 2023. 2024;
9. Suicídio [Internet]. [cited 2025 May 16]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
10. Qaseem A, Owens DK, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Tufte J, Cross JT, Wilt TJ, et al. Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments of Adults in the Acute Phase of Major Depressive Disorder: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Oct 1];176(2):239–53. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-2056>

11. Magalhães P, Alves G, Llerena A, Falcão A. Clinical drug-drug interactions: Focus on venlafaxine. *Drug Metab Pers Ther* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 Jan 15];30(1):3–17. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/dmdi-2014-0011/html>
12. Magalhães P, Alves G, Llerena A, Falcão A. Venlafaxine pharmacokinetics focused on drug metabolism and potential biomarkers. *Drug Metabol Drug Interact* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2025 Jan 15];29(3):129–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24607919/>
13. Tapia V, John RM. Disruptive Mood Dysregulation Disorder. *Journal for Nurse Practitioners*. 2018;14(8):573-578.e3.
14. Bruno A, Celebre L, Torre G, Pandolfo G, Mento C, Cedro C, et al. Focus on Disruptive Mood Dysregulation Disorder: A review of the literature. *Psychiatry Res* [Internet]. 2019;279(January):323–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.043>
15. Bromet, Laura Helena Andrade<sup>2</sup>, Irving Hwang<sup>3</sup>, Nancy A Sampson<sup>3</sup>, Jordi Alonso<sup>4</sup>, Giovanni de Girolamo<sup>5</sup>, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* [Internet]. 2011;9(90):1–16. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/9030e793%40sessionmgr4006>
16. Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Oct 3];47(1):753–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31612411/>
17. Carta MG, Paribello P, Nardi AE, Preti A. Current pharmacotherapeutic approaches for dysthymic disorder and persistent depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2019;20(14):1743–54. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1637419>
18. Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual Dysphoric Disorder. *Medical Clinics of North America* [Internet]. 2019;103(4):613–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.02.007>
19. Remes O, Francisco J, Templeton P. Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sci*. 2021;11(12).
20. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Computer Graphics Forum*. 2018;37(2):3–12.
21. Leistner C, Menke A. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis and stress [Internet]. 1st ed. Vol. 175, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2020. 55–64 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64123-6.00004-7>
22. Mikulska J, Juszczak G, Gawrońska-Grzywacz M, Herbet M. Hpa axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: New therapeutic strategies based on its participation. *Brain Sci*. 2021;11(10).
23. Tartt AN, Mariani MB, Hen R, Mann JJ, Boldrini M. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Dec 9];27(6):2689. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9167750/>
24. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* [Internet]. 2020 Jul 22 [cited 2024 Dec 23];107(2):234. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7381373/>
25. Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, Klein M. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Dec 23];24(1):578. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9820159/>
26. Zhang X, Qiao Y, Wang M, Liang X, Zhang M, Li C, et al. The influence of genetic and acquired factors on the vulnerability to develop depression: a review. *Biosci Rep* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Dec 29];43(5). Available from: </bioscirep/article/43/5/BSR20222644/233021/The-influence-of-genetic-and-acquired-factors-on>

27. Alshaya DS. Genetic and epigenetic factors associated with depression: An updated overview. *Saudi J Biol Sci.* 2022 Aug 1;29(8):103311.
28. Avramopoulos D, Bryant CD, Thomson PA, Bondarenko EA, Shadrina M, Slominsky PA. Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front Psychiatry* [Internet]. 2018 Jul 23 [cited 2024 Dec 28];9(JUL):334. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6065213/>
29. Yuan M, Yang B, Rothschild G, Mann JJ, Sanford LD, Tang X, et al. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2023 8:1 [Internet]. 2023 Aug 30 [cited 2024 Dec 29];8(1):1–30. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01519-z>
30. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* [Internet]. 2020 Jul 22 [cited 2024 Dec 31];107(2):234. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7381373/>
31. Gadzinowska J; ; Tokarek J; Forycka J; Szuman A; Franczyk B; Rysz J, et al. The Role of the Microbiome-Brain-Gut Axis in the Pathogenesis of Depressive Disorder. *Nutrients* 2022, Vol 14, Page 1921 [Internet]. 2022 May 4 [cited 2024 Dec 31];14(9):1921. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/9/1921/htm>
32. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Dec 31];90:104527. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10051028/>
33. Depression in adults: treatment and management NICE guideline. 2022 [cited 2024 Oct 2]; Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng222](http://www.nice.org.uk/guidance/ng222)
34. Psychological Association A. APA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts GUIDELINE DEVELOPMENT PANEL FOR THE TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS APPROVED BY APA COUNCIL OF REPRESENTATIVES. 2019 [cited 2024 Oct 2]; Available from: <https://www.apa.org/depression-guideline>
35. Sheffler ZM, Patel P, Abdijadid S. Antidepressants. *StatPearls* [Internet]. 2023 May 26 [cited 2025 Jan 6]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/>
36. Marek CL, Parks ET. Patients with a psychological disorder [Internet]. 3Rd Editio. *Diagnosis and Treatment Planning in Dentistry.* Elsevier Inc.; 2017. 342–363 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-28730-2.00024-8>
37. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors:A pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci.* 2014;11(3–4):37–42.
38. Shelton RC. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol* [Internet]. 2019 [cited 2025 Jan 14];250:145–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30838456/>
39. Venlafaxina | C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> | CID 5656 - PubChem [Internet]. [cited 2025 Jun 6]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Venlafaxine#section=3D-Conformer>
40. Em A. Aprovado em 19-03-2012 infarmed resumo das características do medicamento. 2012;
41. Venlafaxine Pathway, Pharmacokinetics [Internet]. [cited 2025 Jun 7]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166014758>
42. Chang L, Hao X, Yu J, Zhang J, Liu Y, Ye X, et al. Developing a machine learning model for predicting venlafaxine active moiety concentration: a retrospective study using real-world evidence. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Jan 20];46(4):899–909. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-024-01724-y>
43. Sigurdsson HP, Hefner G, Ben-Omar N, Köstlbacher A, Wenzel-Seifert K, Hiemke C, et al. Steady-state serum concentrations of venlafaxine in patients with late-life depression. Impact of age, sex and BMI. *J Neural Transm* [Internet]. 2015 May 1 [cited

- 2025 Jan 22];122(5):721–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-014-1317-9>
44. Unterecker S, Deckert J, Pfuhmann B. No influence of body weight on serum levels of antidepressants. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2011 Dec [cited 2025 Jan 23];33(6):730–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22105590/>
45. Wellington K, Perry CM. Venlafaxine Extended-Release A Review of its Use in the Management of Major Depression.
46. Lessard É, Yessine M, Hamelin B, O'Hara G, Leblanc J, Turgeon J. Influence of CYP2D6 activity on the disposition and cardiovascular toxicity of the antidepressant agent venlafaxine in humans. *Pharmacogenetics (London)*. 1999;
47. Annotation of Swissmedic Label for venlafaxine and CYP2D6 [Internet]. [cited 2025 Feb 24]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166184232>
48. Peñas-Lledó E, Guillaume S, Delgado A, Naranjo MEG, Jaussent I, Llerena A, et al. ABCB1 gene polymorphisms and violent suicide attempt among survivors. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 Jun 9];61:52–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002239561400346X?via%3Dihub>
49. Brückl TM, Uhr M. ABCB1 genotyping in the treatment of depression. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Jun 9];17(18):2039–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27918249/>
50. Bet PM, Verbeek EC, Milaneschi Y, Straver DBM, Uithuisje T, Bevova MR, et al. A common polymorphism in the ABCB1 gene is associated with side effects of PGP-dependent antidepressants in a large naturalistic Dutch cohort. *Pharmacogenomics Journal* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 Jul 3];16(2):202–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987242/>
51. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Jan 26];114(1):51. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10564324/>
52. Annotation of CPIC Guideline for venlafaxine and CYP2D6 [Internet]. [cited 2025 Feb 24]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166288201>
53. PharmGKB [Internet]. [cited 2025 Jun 7]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA451866/guidelineAnnotation/PA166104968>
54. Annotation of FDA Label for venlafaxine and CYP2D6 [Internet]. [cited 2025 Feb 24]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166104847>
55. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP2C19 and non-SSRI/non-TCA antidepressants. *European Journal of Human Genetics* 2024 32:11 [Internet]. 2024 Jul 2 [cited 2025 Jan 28];32(11):1371–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41431-024-01648-1>
56. Clinical Annotation for CYP2C19\*2; venlafaxine; Depression (level 3 Metabolism/PK) [Internet]. [cited 2025 May 21]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/clinicalAnnotation/1183682421>
57. Annotation of CYP2C19 poor metabolizer genotype [Internet]. [cited 2025 May 21]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/variantAnnotation/1448624911>
58. Magalhães P, Alves G, Fortuna A, Llerena A, Falcão A. Real-World Clinical Characterization of Subjects With Depression Treated With Antidepressant Drugs Focused on (Non-)Genetic Factors, Pharmacokinetics, and Clinical Outcomes: GnG-PK/PD-AD Study. *Exp Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2020 [cited 2025 Jun 6];28(2):202–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31120287/>
59. Magalhães P, Alves G, Fortuna A, Llerena A, Falcão A. Pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring of fluoxetine in a real-world setting: A PK/PD analysis of the influence of (Non-)genetic factors. *Exp Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Jun 6];28(5):589–600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31750687/>

60. Magalhães P, Alves G, Rodrigues M, Llerena A, Falcão A. First MEPS/HPLC assay for the simultaneous determination of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human plasma. *Bioanalysis* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Jun 6];6(22):3025–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25496255/>
61. Magalhães P, Alves G, Llerena A, Falcão A. Therapeutic drug monitoring of fluoxetine, norfluoxetine and paroxetine: A new tool based on microextraction by packed sorbent coupled to liquid chromatography. *J Anal Toxicol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Jun 6];41(7):631–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28873974/>
62. Villagra D, Goethe J, Schwartz HI, Szarek B, Kocherla M, Gorowski K, et al. Novel drug metabolism indices for pharmacogenetic functional status based on combinatory genotyping of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genes. *Biomark Med* [Internet]. 2011 Aug [cited 2025 Jul 5];5(4):427. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3225004/>
63. Venlafaxina - StatPearls - Estante NCBI [Internet]. [cited 2025 Jan 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535363/>
64. Lin XQ, Wang P, Cai WK, Xu GL, Yang M, Zhou M Di, et al. The Associations between CYP2D6 Metabolizer Status and Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of Venlafaxine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2019 [cited 2025 Jul 19];52(5):222–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30485867/>
65. Taranu A, Colle R, Gressier F, El Asmar K, Becquemont L, Corruble E, et al. Should a routine genotyping of CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphisms be recommended to predict venlafaxine efficacy in depressed patients treated in psychiatric settings? *Pharmacogenomics* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Jul 19];18(7):639–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480819/>
66. Dean L. Venlafaxine Therapy and CYP2D6 Genotype. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. 2020 Jun 29 [cited 2025 Jul 19]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305561/>
67. Hansen MR, Kuhlmann IB, Pottegård A, Damkier P. Therapeutic Drug Monitoring of Venlafaxine in an Everyday Clinical Setting: Analysis of Age, Sex and Dose Concentration Relationships. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 Jul 11];121(4):298–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397349/>

# Capítulo 2 – Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar

## 1. Introdução

A Farmácia Hospitalar, de acordo com o artigo n.º 1 do Decreto-lei n.º 44202, de 22 de fevereiro de 1962, é definida como “o conjunto das atividades Farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares, com vista à colaboração nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços, bem como à promoção de ações de investigação científica e de ensino que lhes couber”. Toda esta atividade é exercida nos Serviços Farmacêuticos, os quais são departamentos tecnicamente autónomos (1). Os farmacêuticos hospitalares assumem extrema importância na prestação de serviços aos doentes e profissionais de saúde nos hospitais e na sociedade, tendo como propósito “integrar a gestão dos medicamentos e produtos de saúde nos hospitais, compreendendo os processos de seleção, aquisição, prescrição e administração, com o objetivo de otimizar a contribuição dos medicamentos e produtos de saúde para os resultados desejados em saúde; aumentar a segurança e qualidade de todos os processos relacionados com os medicamentos e produtos de saúde; e assegurar o respeito pelos “7 Certos”: doente certo, medicamento certo, dose certa, via de administração certa, tempo de administração certo, com a informação certa e a documentação certa”(2). O presente relatório reflete o estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Tondela-Viseu (CHTV), na Unidade de Viseu. O estágio decorreu de 3 de outubro a 24 de novembro de 2023, sob a orientação da Dra. Susana Carvalho, farmacêutica responsável pelos Estágios nos Serviços Farmacêuticos do CHTV. O CHTV, assim denominado desde 2011, surgiu da fusão do Hospital de São Teotónio, E.P.E em Viseu com o Hospital Cândido Figueiredo em Tondela. A sua área de atuação abrange toda a região Interior Centro do país, incluindo três concelhos do Agrupamento de Centros de Saúde Douro-Sul, o Agrupamento de Centros de Saúde Dão-Lafões e toda a Unidade Local de Saúde da Guarda (3). A oportunidade de realizar este estágio permite consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos 5 anos de curso, dando-nos uma perspetiva real da atuação do farmacêutico em ambiente hospitalar, para além de nos proporcionar o contacto com outros profissionais de saúde e nos dar competências práticas nos diversos setores da Farmácia Hospitalar. Desta forma, este relatório tem por objetivo resumir as normas de funcionamento dos Serviços Farmacêuticos (SF) do CHTV, toda a experiência e conhecimento adquiridos, bem como as atividades que desenvolvi ao longo de 8 semanas.

## **2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos**

### **2.1 Espaço Físico, Recursos Humanos e Sistema Informático**

Quanto à localização dos SF, estes devem, se possível, apresentar todas as suas áreas no mesmo piso, ser de fácil acesso externo e interno, estar próximos de monta-cargas e elevadores e, se existir o setor de distribuição de medicamentos a doentes ambulatoriais, deve localizar-se na proximidade da circulação normal deste tipo de doentes (4). Os SF do CHTV localizam-se no piso 1, cumprido com a maioria dos pressupostos anteriormente citados. No entanto, os SF não se encontram junto à zona de circulação normal dos doentes ambulatoriais, como por exemplo junto às consultas externas. Ainda assim, os doentes têm facilidade de acesso, tanto interno como externo por se encontrar no piso 1 do edifício. Relativamente à organização dos SF do CHTV, estes encontram-se divididos nas seguintes áreas funcionais: ambulatório, bem como a respetiva sala de espera para os doentes ambulatoriais; gabinetes da diretora técnica e administrativos; armazém geral; câmara frigorífica; sala de distribuição tradicional; sala de distribuição em dose unitária; laboratório de farmacotecnia; sala com Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV); sala com Câmara de Fluxo Laminar Horizontal(CFLH); receção de encomendas; sala de desblisteragem; sala de ensaios clínicos; sala de gestão e aprovisionamento.

No que diz respeito aos recursos humanos, os SF do CHTV estão sob a direção técnica da Dra. Maria Helena Martins, sendo a equipa de trabalho constituída por 15 Farmacêuticos, 3 Farmacêuticos Residentes, 20 Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), 11 Assistentes Operacionais (AO) e 2 Assistentes Técnicos.

Nos SF do CHTV, utiliza-se como sistema informático o Sistema de Gestão Integrada no Circuito do Medicamento (SGICM), da Glintt. Este programa é uma ferramenta de auxílio a médicos, farmacêuticos e enfermeiros, dando-lhes acesso ao perfil farmacoterapêutico dos doentes, o que permite um melhor seguimento do doente por todos os profissionais. Além disso, ajuda na gestão de stocks e consequentes custos, na redução de erros de medicação e interações medicamentosas, na racionalização da terapêutica e redução de desperdícios (5).

## **3. Aproveitamento**

### **3.1 Aquisição e Critérios de Aquisição**

A aquisição de medicamentos, dispositivos médico e produtos farmacêuticos é da responsabilidade da Diretora dos SF do CHTV e de duas farmacêuticas adjuntas. Os SF em articulação com o Serviço de Aproveitamento do Hospital procedem à aquisição dos medicamentos e produtos de saúde, de forma a colmatar as necessidades dos doentes, sempre tendo por base o Formulário Hospitalar de Medicamentos ou as orientações da Comissão de Farmácia e Terapêutica do CHTV. Por fim, cabe ao farmacêutico garantir aos doentes os medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos de melhor qualidade e menores custos (6). A maioria dos medicamentos adquiridos pelos SF do CHTV é feita através de concursos públicos segundo o “Catálogo de Aproveitamento Público da Saúde” dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). Quando surge a necessidade de adquirir um medicamento que não consta deste Catálogo, pode-se ainda recorrer a concursos limitados, negociações, ajustes diretos e contratos (7). No CHTV existem duas agendas, uma na qual são registados os medicamentos em falta e uma segunda onde são registados os medicamentos especiais necessários, que são diretamente encomendados a um armazenista, que neste caso é a Alliance Healthcare. Assim, o farmacêutico afeto ao sector de aquisição consulta diariamente a agenda das faltas e avalia o estado de cada produto relativamente ao ponto de encomenda, verificando a quantidade mínima a partir da qual é recomendado fazer um pedido de compra, tendo em consideração as estimativas de consumo mensais de cada produto. Após verificar as quantidades necessárias a serem encomendadas, o farmacêutico faz o pedido através do SGICM, sendo gerada automaticamente uma nota de encomenda que é enviada para o fornecedor e arquivada até à sua receção. Relativamente às encomendas especiais de medicamentos à Alliance Healthcare, estas são feitas ao telefone, sendo registado na agenda os produtos e as quantidades encomendadas. Assim que os produtos chegam aos SF acompanhados da respetiva fatura, estes são conferidos e gera-se uma nota de encomenda. Neste setor tive a oportunidade de acompanhar a farmacêutica afeta às compras a consultar a agenda das faltas e a avaliar o histórico de consumos mensais deste ano de cada medicamento em falta no serviço, de forma a perceber as quantidades necessárias a serem encomendadas. Seguidamente, acompanhei a seleção do fornecedor a partir dos concursos do SPMS, tendo em vista a aquisição pelo preço mais vantajoso, exceto em casos de produtos com características específicas.

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

No CHTV, assim que chegam medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos ao cais com acesso direto ao exterior que serve ao armazém clínico e aos SF, estes são conferidos pelo TSDT responsável, tanto a nível qualitativo, como a nível quantitativo num espaço destinado para o efeito junto ao armazém geral dos SF (4,6). Este procedimento envolve a conferência da guia de remessa ou da fatura com a nota de encomenda juntamente com o produto que se está a rececionar. Neste sentido, o TSDT confere o número de volumes entregues, o produto relativamente ao seu estado de conservação, Denominação Comum Internacional (DCI), lote, prazo de validade, quantidade, dose e forma farmacêutica. Hemoderivados/vacinas devem vir acompanhados do CAUL (Certificado de Autorização de Utilização de Lote) e as matérias-primas do Certificado de Análise. Caso exista alguma não conformidade, os produtos são devidamente identificados e segregados em quarentena, sendo o farmacêutico responsável pela aquisição alertado (4,6). Terminada a conferência, o TSDT acompanha os AOs no armazenamento dos produtos, de forma a ajudar e supervisionar o seu correto armazenamento. Seguidamente, dá-se entrada dos produtos informaticamente, tendo-se especial atenção no registo das quantidades, lote e prazos de validade (6). Neste setor emite-se rótulos com o nome da substância ativa, lote e validade para posterior etiquetagem de medicamentos para distribuição por dose unitária e também para auxílio aos TSDT's no setor de preparação de citotóxicos para melhor identificação dos medicamentos que usam. Durante a minha passagem pelo setor da Receção, tive a oportunidade de acompanhar um TSDT na receção e conferência de medicamentos, tendo especial atenção nos medicamentos de frio que devem vir acondicionados em condições diferentes dos restantes medicamentos e, devem ser o mais rapidamente possível conferidos e armazenados. Pude acompanhar o restante armazenamento e o processo de dar entrada dos produtos através da nota de encomenda e respetiva guia de remessa informaticamente.

## **5. Armazenamento**

Nos SF do CHTV, o armazenamento dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos é feito de forma a garantir a segurança e as condições necessárias de luz (ao abrigo da luz solar direta), temperatura (inferior a 25 °C), humidade (entre os 40% e 60%) e espaço. Relativamente aos produtos termolábeis, estes são armazenados na câmara frigorífica dos SF a uma temperatura entre os 2 °C e os 8 °C. Os medicamentos termolábeis que são dispensados a doentes de ambulatório encontram-se distribuídos por 3 frigoríficos afetos ao ambulatório. Nestes frigoríficos os medicamentos são armazenados

por ordem alfabética da DCI, estando bem sinalizados (4). Os restantes medicamentos que não apresentam características especiais encontram-se armazenados no armazém geral e na sala de distribuição tradicional em prateleiras, nunca em contacto direto com o chão, igualmente organizados por ordem alfabética da DCI e pelo princípio do FEFO (*first expire, fist out*). Nas prateleiras os produtos estão identificados com etiquetas com o princípio ativo e dosagem. O armazém geral está segmentado de modo a ter zonas específicas para antibióticos, antirretrovirais, nutrição entérica e parentérica, antissépticos e desinfetantes, material de penso e injetáveis de grande volume, estando armazenados nos mesmo moldes acima citados. No caso dos medicamentos citotóxicos, estes são armazenados na sala de apoio à UCPC (Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos) num armário fechado e sinalizado. Os medicamentos citotóxicos que necessitam de condições de armazenamento entre os 2 °C e os 8 °C, são armazenados na câmara frigorífica com etiquetas vermelhas com a respetiva identificação.

No que diz respeito a psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas, estes são armazenados numa sala específica com acesso restrito. Os psicotrópicos e os estupefacientes encontram-se dentro de um cofre, enquanto as benzodiazepinas estão dispostas por ordem alfabética da substância ativa e dosagem numa estante. É importante referir que a monitorização da humidade e a temperatura é contínua e, que no que toca aos equipamentos de refrigeração, estes apresentam um sistema de monitorização ligado à Central de Emergência que no caso de detetar temperaturas fora dos valores padronizados, emite um sinal sonoro como forma de alerta. Relativamente ao armazenamento de medicamentos, tive a oportunidade de acompanhar os AO's no armazenamento dos produtos após a receção por parte do TSDT e de explorar o armazém geral de forma a familiarizar-me com a localização dos produtos.

## **6. Distribuição**

Compete à Farmácia Hospitalar a distribuição de medicamentos e produtos de saúde, que utilizando circuitos próprios permite uma maior segurança, diminuindo por consequência os erros relacionados com a dispensa e administração e, uma melhor gestão das despesas a estes relacionados (4, 8).

### **6.1 Distribuição não personalizada**

#### **6.1.1 Distribuição tradicional**

Sempre que a distribuição em dose unitária não é viável, a distribuição tradicional é uma das alternativas. Os SF do CHTV dispõem de uma sala exclusiva à Distribuição Tradicional. Essa sala localiza-se junto ao armazém geral e é composta por estantes onde

os medicamentos estão arrumados por ordem alfabética da DCI. Diversos serviços clínicos apresentam um stock pré-estabelecido pelo enfermeiro-chefe e pelo farmacêutico responsável pelo serviço, que é satisfeito semanalmente. Desta forma, existe um stock de medicamentos nas enfermarias de cada serviço como por exemplo, xaropes, pomadas, material de penso, soluções injetáveis de grande volume, antissépticos e desinfetantes. Quando surge a necessidade de reposição do stock, é feito um pedido informaticamente pelo enfermeiro, seguindo para validação por parte do farmacêutico. Posteriormente, os TSDT's imprimem a listagem dos produtos requisitados e as respetivas quantidades e procedem à sua reposição. É importante destacar que no CHTV cada serviço tem um dia específico para o pedido e reposição dos stocks, estando afixado num quadro exposto na sala da Distribuição Tradicional. No próprio dia, cada serviço liga a marcar a hora na qual o AO vai buscar o stock preparado pelos SF. Após preparação dos pedidos é feito o débito do consumo ao respetivo serviço requisitante. Neste setor acompanhei um dos TSDT's na reposição dos stocks dos serviços requisitados para esse dia.

### **6.1.2 Reposição pro Stocks Nivelados**

Este sistema consiste na reposição de stocks com base em um nível qualitativo e quantitativo de medicamentos e produtos de saúde, os quais são definidos pelos farmacêuticos, enfermeiro-chefe e diretor do serviço. Este método assegura o acesso aos medicamentos e produtos de saúde a doentes, no internamento ou em regime de ambulatório, sempre que os processos personalizados não são viáveis (4,8). No CHTV os serviços que possuem este sistema de distribuição são o Bloco Operatório, a Urgência Obstétrica e Ginecológica e a Obstetrícia A e B. Os dias estabelecidos para a reposição por Stocks Nivelados dos carros são as quartas-feiras e as sextas-feiras. Nos dias estabelecidos, as quantidades de medicamentos e produtos de saúde em falta são repostos nos carros, de acordo com o stock máximo. Segue-se posteriormente ao débito do consumo ao serviço e o carro é transportado por um AO aos respetivos serviços. Durante a minha passagem por este setor tive a oportunidade de acompanhar um TSDT na reposição do stock do carro do Bloco Operatório. Esta tarefa deve ser feita com rigor, pois sendo uma tarefa manual é mais propensa a erros. Neste dia procedeu-se à contagem das faltas, seguindo a listagem dos produtos que se encontram pré-definidos no carro e, posteriormente procedeu-se à sua reposição. Além disso, observei também a validação das prescrições por parte de um farmacêutico.

## **6.2 Distribuição Personalizada**

### **6.2.1 Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)**

A distribuição individual diária em dose unitária é sempre que possível o sistema de distribuição imperativo, de acordo com o Despacho conjunto, de 30 de dezembro de 1991, publicado no Diário da República n.º 23 - 2ª série, de 28 de janeiro de 1992. Este sistema revela-se como sendo o mais seguro e eficaz para doentes em regime de internamento (4,7,8). Deste modo, os seus principais objetivos são: aumentar a segurança do medicamento; conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes; diminuir os riscos de interações; racionalizar melhor a terapêutica; mais tempo pelos enfermeiros aos cuidados dos doentes e menos nos aspetos de gestão relacionados com os medicamentos; atribuir mais corretamente os custos; redução dos desperdícios (4,7). Assim, os medicamentos são dispensados em doses unitárias de acordo com o perfil farmacoterapêutico para um período máximo de 24h, sempre que possível, exceto feriados e fins de semana nos quais são dispensados para um período de 48h. Sendo a DIDDU responsabilidade do farmacêutico hospitalar, o circuito inicia-se com a validação por parte do farmacêutico da prescrição que, no caso do CHTV, é feita maioritariamente informaticamente, salvo exceções como é o caso das prescrições pediátricas. Nestes casos, o farmacêutico para além de validar a prescrição em papel, tem que primeiramente proceder à sua transcrição para a via informática. Aquando da validação das prescrições médicas, o farmacêutico analisa-a tendo também o auxílio do SClínico, plataforma onde tem acesso ao diagnóstico e evolução do doente, bem como às análises microbiológicas e bioquímicas. Neste momento são analisadas possíveis interações medicamentosas, duplicação da terapêutica, posologias incorretas, alergias que doente apresenta a medicamentos, confirmada a antibioterapia correta para o doente, as quantidades dos fármacos a ser dispensadas tendo em atenção o stock existente e, apesar de no CHTV não haver um programa de reconciliação terapêutica, durante todo este processo de validação acaba por ser feita. Durante este processo o farmacêutico também decide o que é enviado por dose unitário ou por distribuição tradicional, como é o caso de xaropes ou pomadas. Quando existe alguma dúvida relativa às prescrições, os farmacêuticos entram em contacto com os médicos ou enfermeiros do serviço. Após a validação, o farmacêutico gera os mapas de distribuição por serviços que têm um horário específico para serem enviados e estes são encaminhados para os sistemas semiautomatizados Kardex e FDS (*Fast Dispensing System*). No CHTV, os SF têm uma sala dedicada à preparação da medicação por distribuição por dose unitária. Nesta sala encontram-se medicamentos já individualizados arrumados por ordem alfabética da DCI, com exceção dos antibióticos e dos psicotrópicos que se encontram segregados dos restantes.

A preparação das cassetes com a medicação individualizada por doente e serviço é totalmente preparada por TSDT's, sendo eles responsáveis por operacionalizar o Kardex e a FDS. Os módulos estão organizados por serviços em cima das bancadas devidamente identificados. Quando se inicia a preparação utilizando manualmente o Kardex é selecionado o serviço e esta é feita por medicamento. No ecrã é visível o serviço que se está a preparar, o nome do doente, a cama e o medicamento com a respetiva quantidade a colocar na cassete. Na FDS, após seleção do serviço, a preparação é feita por doente, estando carregado com cassetes com medicamentos já pré-definidos. Quando se carrega as cassetes com medicamentos, é colocado no sistema o nome do medicamento, o lote e a validade, pois posteriormente a FDS atribui uma nova validade nos medicamentos já reembalados, com base na validade original. No caso de a validade do medicamento ser inferior a um ano, a validade atribuída pelo sistema é 25% da validade original. Caso a validade seja superior a dois anos, a validade atribuída é no máximo seis meses. Além disto, a FDS é utilizada para a reembalagem e fracionamento de medicamentos previamente desblisterados por um AO. No final de cada dia, procede-se à limpeza da FDS, sendo as estruturas em inox limpas com álcool a 70º e as estruturas em plástico com água. Finda a preparação dos módulos, estes são enviados por um AO para o respetivo serviço à hora estabelecida. No decorrer do estágio tive a oportunidade de acompanhar os farmacêuticos na validação das prescrições, tendo colaborado na interpretação das prescrições e análise de parâmetros microbiológicos a fim de entender se a antibioterapia selecionado pelo médico era a mais adequada. Além disso, foi-me possível acompanhar o esclarecimento de dúvidas por parte dos farmacêuticos aos enfermeiros, por exemplo, relativas ao modo de reconstituição de certos medicamentos, entendendo desta forma a importância do contacto direto entre profissionais de saúde. Já na sala de preparação, os TSDT's explicaram-me a dinâmica da sala e o modo de funcionamento dos sistemas semiautomáticos. Posteriormente, acompanhei-os na preparação dos serviços utilizando o Kardex e a FDS.

### **6.3 Distribuição a doentes de Ambulatório**

Os medicamentos dispensados em regime de ambulatório necessitam de um maior controlo, uma vez que representam um elevado custo e são gratuitos para os doentes. Estes medicamentos estão associados a patologias que requerem maior acompanhamento, pois muitos medicamentos apresentam uma elevada toxicidade que deve ser monitorizada também pelos farmacêuticos hospitalares. Desta forma, sendo dispensados pelos SF dos hospitais permite assegurar uma maior eficácia e segurança, bem como a adesão terapêutica por parte dos doentes (4,9). Em situações de emergência nas quais o fornecimento de medicamentos não possa ser feito pela farmácia comunitária, esta pode

ser feita pelos SF Hospitalares e, em casos de indisponibilidade documentada pode ser feita a venda desses produtos (9). Esta dispensa é feita a doentes que frequentam as consultas externas ou o Hospital de Dia, a doentes internados no momento da alta de forma a completarem a terapêutica, cirurgia de ambulatório, quando aplicável, do hospital onde se encontram a ser seguidos. A possibilidade de dispensar medicamentos a doentes externos, encontra-se ao abrigo da Portaria N<sup>o</sup>48/2016, de 22 de março. Esta Portaria estabelece o regime excecional de comparticipação para medicamentos utilizados no tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas (10). Nestes casos, os doentes externos ao CHTV, dirigem-se aos SF com uma receita eletrónica impressa, onde identifica o médico prescriptor, bem como o centro clínico onde o doente teve a consulta especializada. No ato de dispensa o farmacêutico analisa e trata a prescrição informaticamente e, por fim a receita impressa fica arquivada juntamente com o registo do débito da medicação cedida para posterior faturação. Estão abrangidas pela legislação as seguintes patologias para distribuição no CHTV: foro oncológico, esclerose lateral amiotrófica (ELA), esclerose múltipla, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase em placas, acromegalia, Doença de Machado Joseph, Síndrome de Lennox Gastaut, insuficiência renal crónica, transplantados, doença de Crohn, portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e hepatite C. No que toca a medicamentos não abrangidos pela legislação, estes são cedidos com a aprovação do Conselho de Administração para doentes com patologias crónicas (10) O setor do Ambulatório localiza-se na entrada dos serviços SF do CHTV, sendo constituído por duas salas, onde a sala principal possui um frigorífico e cinco armários nos quais os medicamentos estão dispostos por patologias e por ordem alfabética da DCI, excetuando medicamentos com diferentes dosagens que possam contribuir para erros na dispensa da medicação relacionados à dosagem, encontram-se separados. A segunda sala para além de se fazer atendimentos, serve de armazém de produtos exclusivos do Ambulatório e possui ainda dois frigoríficos onde se armazenam os medicamentos que necessitam de conservação entre os 2 e o 8 °C, como são os casos do adalimumab, ustecinumab, golimumab, entre outros. Quando o doente se dirige ao SF para levantar a sua medicação, este pode apresentar uma prescrição que pode ser manual, impressa ou informatizada. Na primeira vez que o doente se dirige aos SF do CHTV, é-lhe fornecido um cartão terapêutico onde consta a sua identificação, a sua patologia, o médico prescriptor, o medicamento e dosagem a dispensar. No ato de dispensa é apontado no cartão a data da dispensa, a quantidade dispensada e a assinatura e identificação do farmacêutico que dispensou o medicamento, servindo assim como um cartão de acompanhamento do doente. Além disso, na primeira dispensa o doente assina um termo de responsabilidade onde se compromete a conservar

o medicamento de acordo com as instruções do farmacêutico, bem como da adesão à terapêutica. Segue-se a validação da prescrição médica, onde o farmacêutico tem especial atenção a erros de prescrições, verificando se a prescrição está corretamente preenchida e se o medicamento prescrito é o correto e na dosagem correta. No caso de o médico prescriptor optar por uma terapêutica que não é de 1ª linha, esta carece que aprovação pela Direção Clínica (DC). Analisada a prescrição, o farmacêutico cede, geralmente, a medicação para um mês de terapêutica, exceto os doentes portadores de HIV em que a medicação é dispensada para três meses de tratamento e em situações devidamente justificadas e aprovadas pela DC, como é o caso de doentes que são de localidades distantes e que não têm possibilidade de se deslocarem com tanta frequência ao CHTV. No momento de dispensa o farmacêutico aconselha o doente, dando-lhe as indicações mais relevantes sobre o medicamento que está a dispensar, como por exemplo o modo de conservação, a forma de correta administração do medicamento, possíveis efeitos adversos que possam surgir e sempre alertando para o facto de muitos dos medicamentos ali cedidos não poderem ser deitados no lixo comum, fazendo o pedido para que tragam sempre as embalagens para os SF de forma que sejam corretamente incinerados. Nos doentes habituais, estas informações são regularmente lembradas e faz-se um seguimento do doente de forma a saber como os doentes se sentem com os medicamentos e se sentem melhorias da patologia. No caso de serem medicamentos termolábeis, na primeira dispensa fornece-se um saco térmico com um termoacumulador que deve trazer nas próximas dispensas. Por fim, faz-se o débito da medicação cedida por doente, sendo que o doente ou o seu representante deve assinar e identificar o seu número de cartão de cidadão no documento que serve de fatura que fica arquivado nos SF. Este documento é igualmente assinado e datado pelo farmacêutico que dispensa. Os medicamentos biológicos prescritos fora do CHTV, eritropoetinas para a Insuficiência Renal Crónica e o Riluzol utilizado na Esclerose Lateral Amiotrófica são separados para posterior faturação. Neste setor é também realizado o Programa de Proximidade no qual é cedida medicação hospitalar a doentes crónicos que possam ter constrangimentos económicos e de mobilidade, sendo a medicação enviada para a farmácia comunitária à sua escolha, permitindo assim assegurar a adesão à terapêutica (11).

Relativamente aos stocks do setor do Ambulatório, estes são regularmente revistos e sempre que existe a necessidade de encomenda de um medicamento, este é colocado na Agenda de Faltas anteriormente citado. Na minha passagem pelo Setor do Ambulatório tive a oportunidade de conhecer a legislação em vigor, bem como acompanhar os atendimentos aos doentes. Neste sentido, captei a melhor forma de lidar com os doentes, compreendê-los e compreender as suas patologias tendo em vista a qualidade do atendimento e a satisfação dos doentes. Observando pude compreender a abordagem ao

doente, captando as questões essenciais a fazer no momento da dispensa. Além disso, durante um atendimento aprendi a forma de utilização das canetas de adalimumab, numa primeira dispensa a um doente. Com a supervisão da farmacêutica adjunta do ambulatório, pude juntamente com o farmacêutico residente ajudar na organização do setor do ambulatório.

## **6.4 Circuitos Especiais de Distribuição**

### **6.4.1 Distribuição de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos**

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEPS) devido às suas características de causar dependência e o seu potencial uso ilícito, requerem um circuito de distribuição especial extremamente controlado, estando desta forma legislados pelo Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro (12). No CHTV a sua distribuição está a cargo do setor da Distribuição Tradicional. No CHTV estes medicamentos estão armazenados numa sala destinada a esse efeito com acesso restrito dentro de um cofre com dupla fechadura. Feita a prescrição pelo médico e validação por parte do farmacêutico hospitalar, um enfermeiro do serviço requisitante dirige-se aos SF com um destacável da Ficha de Controle de Estupefacientes ou Psicotrópicos. Esta Ficha serve apenas a um medicamento e a uma dosagem, no entanto este pode ser administrado a diferentes doentes. No caso dos estupefacientes, esta ficha apresenta uma cor azul, já os psicotrópicos apresentam uma cor amarela, sendo assim diferenciados. Na parte superior da Ficha são preenchidos os seguintes campos obrigatórios: nome do medicamento; forma farmacêutica e quantidade fornecida; identificação do serviço a que se destina; identificação do responsável pela entrega; data e assinatura do enfermeiro responsável. Na parte inferior são preenchidos os seguintes campos: data e assinatura do enfermeiro responsável; quantidade fornecida e serviço requisitante; identificação dos doentes aos quais foi administrado o medicamento acompanhado da data e hora da administração; número da cama; dose administrada e a assinatura do enfermeiro que administra. Finalizado o preenchido da respetiva ficha, o TSDT prepara os medicamentos a serem cedidos, faz o registo da saída do stock e arquiva a parte superior da ficha no arquivo da sala dos MEPS. Sempre que são feitos movimentos quer de entrada, quer de saída deste tipo de medicamentos é registado numa folha que se encontra dentro de cofre junto aos respetivos medicamentos. Na minha passagem pelo setor da Distribuição Tradicional acompanhei a cedência de psicotrópicos e estupefacientes de acordo com o procedimento acima descrito.

## **6.4.2 Distribuição de Hemoderivados**

Os medicamentos derivados do plasma humano, de acordo com OMS, são medicamentos constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico obtidos do plasma humano doado, através de um processo de fracionamento e purificação adequado. A albumina, imunoglobulinas e fatores da coagulação são os principais medicamentos utilizados (13). Estes medicamentos são regulamentados pelo Despacho nº 1051/2000, de 14 de setembro que obriga ao registo e identificação de todos os hemoderivados prescritos e cedidos em ambiente hospitalar, utilizando o Modelo nº 1804 da Imprensa Nacional Casa da Moeda (14). Este Modelo é constituído por duas vias: a “Via Farmácia”, que fica arquivada nos SF, e a “Via Serviço” que é preenchida e arquivada no processo clínico do doente pelo serviço requisitante. Aquando da prescrição, o Quadro A e Quadro B devem chegar aos SF já preenchidos, onde consta a identificação do doente, do médico prescritor, o diagnóstico do doente, o hemoderivado prescrito indicando a forma farmacêutica, a via de administração, a dose e a duração do tratamento. Já nos SF, o Quadro C é preenchido com o nome do hemoderivado prescrito, a quantidade cedida, o lote, o Laboratório de Origem/Fornecedor e o Número de CAUL emitido pelo Infarmed. No momento de validação pelo farmacêutico, este verifica se os Quadros A e B foram corretamente preenchidos com os requisitos anteriormente descritos e, procede ao preenchimento do Quadro C, onde coloca também o número informático de registo de distribuição e assina. Posteriormente, o farmacêutico etiqueta a caixa do hemoderivado de forma a ir bem identificado o doente a que se destina e, o hemoderivado segue para o serviço requisitante juntamente com a “Via Serviço”, onde nesta é preenchido o Quadro D pelo enfermeiro responsável pela administração. Durante o meu estágio, acompanhei algumas dispensas de hemoderivados, tendo acompanhado o processo de validação e preenchimento do Modelo nº1804 e colaborado na etiquetagem dos hemoderivados a dispensar.

# **7. Farmacotecnia**

## **7.1 Preparação de Formulações Estéreis**

### **7.1.1 Preparação de Nutrição Parentérica**

A nutrição parentérica baseia-se na administração simultânea ou exclusiva por via intravenosa de macro (proteínas, hidratos de carbono e lípidos) e micronutrientes (oligoelementos e vitaminas), podendo ser administrada por via periférica ou central (15,16). No CHTV, a preparação individualizada da nutrição parentérica não está ao cargo dos SF, uma vez que é feita a aditivação de bolsas standard fornecidas pela Indústria Farmacêutica, pelos enfermeiros de cada serviço no momento antecedente à administração.

### **7.1.2 Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos (UCPC)**

A preparação de citotóxicos injetáveis é uma área de elevada responsabilidade na qual o farmacêutico tem um papel preponderante durante todo o seu circuito, pois estes apresentam especiais requisitos de aquisição, receção, armazenamento, manipulação, distribuição e administração. Neste sentido, o farmacêutico hospitalar participa na elaboração de protocolos terapêuticos juntamente com outros profissionais de saúde, valida as prescrições médicas, elabora e valida as folhas de preparação e os rótulos, valida e liberta as preparações, supervisiona e/ou prepara medicamentos citotóxicos estéreis, gere stocks dos medicamentos e do material clínico utilizado na UCPC, assegura a implementação de programas de limpeza, manutenção, segurança e formação de profissionais e, participa em ensaios clínicos e comissões relacionadas com oncologia (17).

#### **Instalações**

OS SF dispõem de uma Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos onde são preparados os citotóxicos que são administrados no Hospital de Dia Oncológico do CHTV. A UCPC é constituída por um gabinete de validação de prescrições, uma sala de apoio à UCPC, uma área de armazenamento de material de consumo clínico, uma câmara frigorífica, uma antecâmara que serve à sala assética (branca) onde se passam todos os materiais necessários através do *transfer* para a sala branca e se faz a validação e saída dos citotóxicos já preparados. Existem também uma antecâmara onde os TSDT's colocam os equipamentos de proteção individual e uma sala branca onde se encontra a Câmara de Fluxo Laminar Vertical classe II tipo B, que protege os manipuladores, os produtos e o ambiente (17).

#### **Recursos Humanos**

Nesta secção estão sempre dois farmacêuticos envolvidos. Um farmacêutico fica responsável pela validação das prescrições, elaboração dos rótulos, agendamento e gestão dos stocks e o outro, para além de inicialmente ajudar na validação das prescrições, fica na antecâmara de apoio à sala branca assegurando o supervisionamento da manipulação, a validação da entrada e saída das preparações, a passagem de material e medicação através do *transfer* para os TSDT's que se encontram na câmara e, faz a gestão da ordem dos tratamentos a entrarem na câmara. Encontra-se também um farmacêutico residente que ajuda em todas as atividades realizadas na UCPC. Além dos farmacêuticos, existem sempre três TSDT's, dois dos quais entram na sala branca, um para fazer a manipulação e outro para o auxílio do mesmo, ficando o terceiro no exterior da câmara para auxílio na passagem de material e medicação. No decorrer do dia, estes vão alternando as suas funções entre si, de modo a reduzir o tempo de exposição aos citostáticos.

### **Receção, Validação e tratamento de Prescrições**

No CHTV as prescrições são recebidas informaticamente ou em papel. As prescrições em papel têm um modelo próprio definido pelo hospital (Folha de Terapêutica/Hospital de Dia), que devem vir devidamente assinadas pelo médico e com o respetivo número mecanográfico. As prescrições são feitas segundo protocolos previamente definidos que estão de acordo com *guidelines* nacionais e internacionais para determinada patologia. Sempre que não se cumpre estes protocolos, na prescrição devem constar as seguintes informações: dose de cada citotóxico; tempo de perfusão; solução de diluição a utilizar e respetivo volume; ritmo e via de administração; superfície corporal e/ou peso. Além disto, o médico prescriptor pode complementar com informações relativas à segurança da preparação e administração (17). Os protocolos que tenham uma duração de cinco dias de terapêutica, sempre que possível são programados de segunda a sexta-feira. Assim que o farmacêutico responsável pela validação recebe a prescrição, este analisa a posologia para cada citotóxico que é dada em função da superfície corporal do doente ou do peso, e verifica também se houve alguma redução de dose da substância ativa. Ao mesmo tempo, analisa a existência de alguma incoerência na prescrição e se existe alguma interação ou incompatibilidade que possa comprometer a eficácia do tratamento ou que ponha em risco o doente. Sempre que existe alguma dúvida o farmacêutico contacta o Hospital de Dia e esclarece as suas dúvidas com o médico prescriptor ou o enfermeiro responsável. Enquanto o farmacêutico valida as prescrições, este aponta na agenda do dia a hora a que é recebida a prescrição e aguarda o contacto do Hospital de Dia pela confirmação da chegada dos doentes e, só depois é que avança com a preparação dos tratamentos. Isto permite gerir os recursos e reduzir o desperdício dos medicamentos. Seguidamente, avança com a elaboração em duplicado dos rótulos sendo imperativo apresentarem o nome do doente, o serviço a que se destina, a data da administração, o medicamento, a dose total, volume correspondente, a solução e o volume de diluição, o volume final, e o número mecanográfico do farmacêutico. Para além dos rótulos, o farmacêutico imprime também o mapa de produção que serve de base aos TSDT's para a preparação dos tabuleiros com a medicação necessária.

### **Preparação de Medicamentos Manipulados Citotóxicos**

Quando 80% das prescrições prescritas estão validadas, inicia-se a produção dos citotóxicos, começando, preferencialmente, pelos anticorpos monoclonais e dando também prioridade aos tratamentos com maior tempo de administração. Neste momento, inicia-se por parte do farmacêutico a etiquetagem do saco protetor exterior do tratamento a ser preparado e a ordenação da sequência da preparação da quimioterapia (17). Assim que os TSDT's têm acesso aos mapas de produção, estes começam a reunir e a retirar do

stock o nº de embalagens de cada citotóxico necessário ao total de prescrições validadas. Em seguida, transportam-nas em tabuleiros de inox até à antecâmara do UCPC, onde procedem à sua descartonagem. Posteriormente, colocam os frascos num tabuleiro de inox de forma a separá-los por substância ativa. Assim que tenham reunidos todos os soros de diluição, solventes de reconstituição e material clínico, procedem a uma primeira desinfecção com álcool a 70° destes e do tabuleiro com medicação. Ao mesmo tempo, os TSDT's vão registando os lotes e as validades de todos os medicamentos e materiais que serão utilizados numa folha própria (17). Após todos os materiais e medicação serem colocados no *transfer*, os TSDT's equipam-se com uma farda, bata, um duplo par de luvas, máscara, óculos de proteção, protetores de sapatos, touca e sapatos exclusivos à preparação de citotóxicos (17). Em seguida, os TSDT's entram para a sala branca, ligam a Camara de Fluxo Laminar Vertical e procedem à sua limpeza com álcool a 70° aguardando posteriormente 10 a 15 minutos antes de começarem a trabalhar de forma que a câmara estabilize o fluxo de ar. Os citotóxicos são preparados segundo técnica assética e colocados do lado direito da CFLV para posterior rotulagem e embalagem no saco protetor pelo TSDT que está de apoio. Após transferência dos citotóxicos já preparados pelo *transfer*, o farmacêutico que está na antecâmara de apoio à sala branca procede ao registo da saída da câmara dos citotóxicos informaticamente e contacta o Hospital de Dia Oncológico para que sejam recolhidos. Após validação da conformidade do tratamento pelo farmacêutico, os citotóxicos são selados e transportados juntamente com a pré-medicação e pós-medicação dos doentes por um auxiliar do Hospital de Dia Oncológico num carro devidamente identificado com o símbolo Citotóxico. Finalizada a preparação dos citotóxicos é feito o registo do consumo dos medicamentos informaticamente por serviço pelo Farmacêutico ou pelo TSDT. No final de cada dia é feito o reagendamento na agenda da UCPC dos tratamentos de acordo com a periodicidade dos ciclos dos tratamentos e é feita a confirmação dos agendamentos do dia seguinte de acordo com a agenda recebida pelo Hospital de Dia Oncológico.

### **Derrame/Quebra/Contacto Acidental com Medicamentos Citotóxicos**

No caso ocorrer um de derrame acidental de citotóxicos todos os profissionais dos SF devem ter conhecimento e acesso ao procedimento a realizar e ao kit de derrames necessário. A remoção de citotóxicos deve ser feita por profissionais com formação de acordo com as normas de trabalho de cada instituição (17). O kit de derrames deve ser constituído pelos seguintes materiais: instruções do kit; material de demarcação (placa de emergência identificadora e fita para restrição de acesso); luvas quimicamente resistentes; máscara de proteção respiratória; óculos; bata com reforço á frente; touca; proteção para calçado; material absorvente; espátula ou pá; soro fisiológico para irrigação, detergente

alcalino; formulário de registo do acidente (17). Sempre que este kit seja utilizado deve ser repostado e proceder-se ao respetivo registo do ocorrido. No CHTV, existe um kit na antecâmara de apoio à sala branca e na sala de apoio à UCPC onde se armazenam os citotóxicos que não necessitam de refrigeração.

### **Gestão de Resíduos e Limpeza**

Todo o material que entra em contacto com os citotóxicos como agulhas, spikes, seringas e ampolas de citotóxicos são acondicionados num contentor que se encontra dentro da CFLV à direita do TSDT manipulador. Os restantes resíduos não citotóxicos são colocados num saco preto. Finalizada as preparações, os TSDT's fecham o contentor que se encontra no interior da CFLV e colocam-no no contentor com o saco vermelho. Posteriormente removem os sacos com material contaminado e não contaminado e, todos os resíduos tóxicos são encaminhados para incineração. No final de todas as preparações os TSDT procedem à limpeza da CFLV com álcool 70° e da restante sala deixando sempre tudo organizado assim como quando lá entraram. Relativamente à limpeza da sala branca, esta é feita por AO com formado específica e às sextas-feiras é feita uma limpeza mais profunda da CFLV com HighSept Power Spray. No que diz respeito ao controlo microbiológico, este é feito semanalmente às segundas-feiras através da colocação de placas de gelose de sangue e gelose agar-agar em sítios pré-estabelecidos em cima da superfície de trabalho. Além disso, é feito também o controlo dos TSDT's que entram na sala branca, através de dedadas numa placa.

### **Hospital de Dia de Especialidades Médicas**

A UCPC do CHTV é responsável pela validação e preparação de medicamentos intravenosas, nomeadamente anticorpos monoclonais, para o Hospital de Dia de Especialidades Médicas, como são, por exemplo, o caso das especialidades de gastroenterologia, nefrologia, pneumologia, neurologia e para internamentos. Neste caso, existe também uma agenda para estes serviços que é entregue no dia anterior à preparação. O procedimento de validação e preparação destes medicamentos são feitos da mesma forma que os citotóxicos acima descritos. Inicia-se com a validação da prescrição informaticamente e procede-se à elaboração dos rótulos manualmente, conferindo sempre as dosagens de acordo com o fator de conversão que pode variar com o peso em certos medicamentos, como é o caso do infliximab. Confirma-se a chegada do doente e, posteriormente inicia-se a preparação dos medicamentos na CFLV. Antes dos medicamentos intravenosos seguirem para o serviço requisitante num carro próprio, o farmacêutico que está na antecâmara valida e verifica a conformidade das preparações. Na minha passagem pela UCPC tive oportunidade de acompanhar a validação das prescrições médicas tanto dos citotóxicos como dos anticorpos monoclonais para o Hospital de Dia

das Especialidades. Pude compreender as especificações das prescrições médicas de acordo com o tipo de tratamento e cancro a que se destinavam, bem como os cálculos necessários para os ajustes das dosagens. Acompanhei também um TSDT na recolha de todos os materiais e citotóxicos necessários para as preparações, bem como o registo dos lotes e validades na folha de preparação dos citotóxicos. Além disto, pude acompanhar o farmacêutico na antecâmara que serve à sala branca e auxiliar na preparação da pré e pós-medicação que seguia para o Hospital de Dia Oncológico no carro junto com os citotóxicos. Durante estas atividades tive períodos de observação da preparação dos citotóxicos pelos TSDT's acompanhando assim também a técnica asséptica utilizada. Neste sentido, observei preparações mais simples apenas com a diluição de um fármaco no saco de soro ou glicose, até à manipulação de preparações mais complexas como a preparação de microesferas com doxorrobicina. No decorrer do estágio tive também a oportunidade de acompanhar a farmacêutica adjunta da UCPC em colaboração com um enfermeiro do Hospital de Dia Oncológico e médicos na elaboração, informatização e validação de um novo protocolo terapêutico. Neste processo foi-me mostrado a forma como recolhem a informação científica e como esta é adaptada à realidade do CHTV e dos doentes. Neste contexto, foi-me possível ir ao Hospital de Dia Oncológico, onde o enfermeiro responsável me elucidou sobre a forma de funcionamento daquele local.

### **7.1.3 Preparações extemporâneas estéreis**

Os SF hospitalares têm a responsabilidade de fazer a preparação de preparações extemporâneas estéreis quando requisitadas. No CHTV a preparação deste tipo de manipulados é feita por TSDT's com supervisão e auxílio do farmacêutico responsável pela área de farmacotecnia (18). Ao contrário da preparação dos citotóxicos, estas são feitas com recurso a uma câmara de fluxo laminar horizontal (CFLH), uma vez que neste caso o imperativo é proteger o manipulado e não o operador. À semelhança da preparação dos citotóxicos, os TSDT's reúnem o material necessário, desinfetam-no, colocam-no no *transfer* que dá acesso à sala onde se encontra a CFLH e, entram para a antecâmara que dá acesso a esta sala para se equiparem adequadamente. Na minha passagem por esta área observei a preparação de colírios de ciclosporina.

## **7.2 Preparação de Formas Farmacêuticas não estéreis**

A preparação de medicamentos não estéreis deve ser realizada tendo por base as “Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar” (Portaria nº594/2004 de 2 de junho) (18). A preparação de medicamentos manipulados está a cargo dos SF, sendo que esta tarefa deve ser feita por um farmacêutico ou por um TSDT sob a sua supervisão e controlo (18). No caso do CHTV,

os manipulados não estéreis que observei foram preparados por um TSDT sob a supervisão da farmacêutica responsável. Estas preparações são feitas no laboratório do SF, o qual se deve encontrar bem iluminado e ventilado, com temperatura e humidade adequadas (18). O laboratório dos SF do CHTV está equipado com os equipamentos necessários, matérias-primas, bibliografia de apoio, bem como todos os arquivos dos registos das preparações, boletins de análises das matérias-primas e fichas de dados de segurança das matérias-primas. Recebida a prescrição médica, esta é verificada pelo farmacêutico de forma a garantir que não existem incompatibilidades ou erros na dosagem. Validada a prescrição, a farmacêutica responsável pela Farmacotecnia procede à elaboração da ficha de preparação do manipulado e dos rótulos. Na ficha de preparação constam obrigatoriamente as seguintes informações: denominação do manipulado, incluindo a concentração deste, sempre que aplicável; data da preparação; composição do manipulado, incluindo as quantidades necessárias de cada matéria-prima, bem como os respetivos lotes; a quantidade real pesada das matérias-primas; a descrição do modo de preparação; número de lote atribuído ao manipulado; material de acondicionamento; ensaios de verificação e os respetivos registos; assinaturas do TSDT e do farmacêutico supervisor. Por outro lado, o rótulo apresenta a identificação do CHTV e dos SF, a identificação do doente a que se destina, a designação do manipulado, composição e a sua dosagem, o prazo de validade atribuído, o número de lote do manipulado, a data de preparação, a forma farmacêutica, a via de administração, posologia e modo de conservação (ex: “Proteger da luz”) e observações pertinentes. O número de lote atribuído ao manipulado é alfanumérico, sendo o seu primeiro dígito correspondente a uma letra que é atribuída diariamente e de forma sequencial. Os restantes dígitos são numéricos e correspondem aos dois últimos dígitos do ano, ao mês e ao dia de preparação, nesta mesma ordem. Antes de iniciar a preparação do manipulado assegura-se se o estado de limpeza da área de trabalho se encontra conforme, verifica-se se estão disponíveis as matérias-primas necessárias e os respetivos prazos de validade e, o TSDT equipa-se com touca, luvas, máscara, óculos e bata. Finalizada a preparação do manipulado são feitos os ensaios de verificação de modo a perceber se o manipulado se encontra nas especificações exigidas e em caso afirmativo o farmacêutico supervisor aprova o seu acondicionamento e rotulagem. No decorrer do estágio foi-me elucidado a forma de trabalho do laboratório de farmacotecnia, a bibliografia utilizada para as preparações, incluído a Farmacopeia Portuguesa, e a documentação de todas as matérias-primas. Além disso, observei a preparação de Xarope Simples, utilizado como veículo, uma solução de Citrato de Cafeína utilizado no tratamento de apneia em prematuros e, uma solução oral de Nistatina utilizada no tratamento de estomatites/mucosites orais de origem fúngica em doentes oncológicos.

## **8. Farmacovigilância**

O farmacêutico como especialista do medicamento deve trabalhar de forma a garantir a maior segurança do medicamento. Neste sentido, a Farmacovigilância é a área que tem por objetivo detetar, avaliar e prevenir reações adversas a medicamentos (RAM), tendo como foco o utente e a Saúde Pública (23). O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, I.P, sendo sua função monitorizar a segurança dos medicamentos com AIM (Autorização de Introdução No Mercado) em Portugal, avaliar questões relacionados com reações adversas e implementar medidas de segurança (23).

Qualquer profissional de saúde (médico, farmacêutico, enfermeiro, técnico de farmácia, entre outros) e qualquer indivíduo que tenha sofrido a reação adversa ou um familiar ou cuidador, pode notificar suspeitas de reações adversas. Além destes, os laboratórios farmacêuticos são também obrigados a efetuar a recolha e notificar suspeitas de reações adversas (23). As informações recolhidas pelos Centros de Farmacovigilância são posteriormente reportadas à Agência Europeia do Medicamento, que coordena o sistema de Farmacovigilância da União Europeia. (23) O SNF é constituído por 9 Unidades Regionais de Farmacovigilância: Braga, Porto, Coimbra, Covilhã, Lisboa, Évora, Faro, Ponta Delgada e Funchal (23). O CHTV pertence à Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior, localizada na Covilhã, juntamente com os distritos da Guarda e de Castelo Branco. No CHTV os profissionais estão sensibilizados para notificar informaticamente no Portal RAM do INFARMED qualquer RAM que se considere suspeita. No decorrer do meu estágio no CHTV, não tive a oportunidade de realizar nem observar nenhuma notificação de reação adversa a medicamentos.

## **9. Comissões Técnicas**

### **9.1 Comissão de Ética para a Saúde (CES)**

A CES é composta por uma equipa multidisciplinar, constituída por sete membros, sendo um deles um farmacêutico (19). O Decreto-Lei nº 97/95, de 10 de maio regulamenta a Comissão de Ética para a Saúde onde são descritas as suas competências:

- Salvar a dignidade e integridade humanas;
- Emitir pareceres sobre questões éticas no domínio das atividades da instituição;
- Pronunciar-se sobre os protocolos de investigação científica, nomeadamente os que se refiram a ensaios de diagnóstico ou terapêutica e técnicas experimentais que envolvem seres humanos e seus produtos biológicos;

- Pronunciar-se sobre os pedidos de autorização, suspensão ou revogação da autorização para a realização de ensaios clínicos da instituição e fiscalizar a sua execução;
- Reconhecer a qualificação científica adequada para a realização de ensaios clínicos, relativamente aos médicos da instituição ou serviço de saúde respetivo;
- Promover a divulgação dos princípios gerais da bioética pelos meios julgados adequados, no âmbito dos profissionais de saúde da instituição ou serviço de saúde respetivo (19).

## **9.2 Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT)**

A CFT é constituída no máximo por seis membros, sendo dividido por igual número de médicos e farmacêuticos. Esta é presidida pelo Diretor Clínico do Hospital e reúne trimestralmente. O Despacho nº 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003 enquadra as competências, composição e modo de funcionamento da CFT. É da competência da CFT:

- Atuar como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os serviços farmacêuticos;
- Elaborar as adendas privativas de aditamento ou exclusão ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos;
- Assegurar o cumprimento do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e suas adendas;
- Pronunciar-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes, quando solicitado pelo seu presidente e sem quebrar as normas deontológicas;
- Avaliar com cada serviço hospitalar os custos da terapêutica que periodicamente lhe são submetidas, após emissão de parecer obrigatório pelo diretor dos serviços farmacêuticos do hospital;
- Elaborar, tendo em conta os custos, a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos serviços de ação médica;
- Propor o que tiver por conveniente dentro das matérias da sua competência (20).

## **9.3 Comissão de Controlo de Infecção e Resistências a Antimicrobianos (CCIRA)**

O Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) surgiu da fusão dos programas de Controlo de Infecções e de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos, através do Despacho nº 2902/2013 (21). Neste sentido, a CCIRA é o órgão responsável pela implementação do PPCIRA. Os objetivos do PPCIRA consistem “na redução da incidência de infeção associada a cuidados de saúde, a

promoção do uso correto e responsável de antimicrobianos e a diminuição da resistência dos microrganismos a antimicrobianos” (21). A governação do PPCIRA é feita numa estrutura com três níveis: central (através da direção nacional do Programa), regional (através das unidades locais PPCIRA) e local (através das Unidades Locais do PPCIRA (UL-PPCIRA)). (21) As UL-PPCIRA hospitalares têm um diretor médico e um enfermeiro gestor, devendo estes ter a totalidade do seu horário dedicado à UL-PPCIRA. Além destes, na sua composição devem ser incluídos médicos (pelo menos um patologista clínico/microbiologista), enfermeiros, farmacêuticos e outros técnicos de saúde. O diretor deve pertencer à CFT e à Comissão de Qualidade e Segurança (21).

## **10. Participação do Farmacêutico em Ensaios Clínicos**

No artigo 2º da Lei nº 21/2014, de 16 de abril, ensaio clínico é definido como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”(22). Para a realização de um ensaio clínico é necessária uma avaliação dos benefícios/riscos.

Esta avaliação é feita pela Comissão de Ética competente e pelo INFARMED, bem como a posterior supervisão (22). No CHTV os ensaios clínicos estão ao encargo de duas farmacêuticas qualificadas, que são responsáveis pela receção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha e devolução ou destruição do medicamento, sendo cada passo do circuito do medicamento experimental registado por elas, tendo especial atenção às datas, quantidades, número individual de cada unidade, número de lote e prazo de validade. Os SF têm uma sala de acesso restrito onde os ensaios clínicos são segregados dos restantes medicamentos. Esta sala tem um controlo da temperatura e da humidade, as quais são diariamente consultadas. Está também equipada com um frigorífico, no qual se encontram os medicamentos experimentais termolábeis, um armário onde os ensaios são segregados por protocolos e um outro armário que serve de arquivo morto, onde constam os documentos relativos aos ensaios já encerrados que devem ser guardados durante um período de 25 anos. No setor dos ensaios clínicos tive a oportunidade de observar a dispensa de um medicamento experimental, tendo sido verificado o número de doente, o número individual da medicação, o lote e a validade do medicamento a ser dispensado. Posteriormente, pude observar o registo da saída do medicamento numa plataforma

destinada à gestão de stocks interno e à gestão por parte do monitor do respetivo ensaio clínico.

## **11. Informação de Medicamentos**

A informação de medicamentos é uma atividade intrínseca à profissão farmacêutica, sendo esta de extrema importância. O aconselhamento farmacêutico no ato de dispensa de medicamentos aos doentes deve ser claro, sendo fundamental para que haja adesão à terapêutica e consequente eficácia farmacológica. Além disso, o farmacêutico hospitalar encontra-se constantemente em contacto com outros profissionais de saúde que recorrem aos farmacêuticos para esclarecer as suas dúvidas, visto que estes têm a capacidade de obter e selecionar a informação científica mais adequada no que diz respeito ao medicamento. A informação pode ser ativa ou passiva. A informação passiva consiste na informação dada a questões colocadas pelos profissionais de saúde, enquanto a informação ativa parte da iniciativa do Centro de Informação do Medicamento (CIM), através de seminários e elaboração de folhetos informativos dirigidos ao doente (4).

No meu percurso no CHTV, tive a oportunidade de acompanhar os diversos farmacêuticos nas diferentes áreas da Farmácia Hospitalar na pesquisa e cedência de informação a profissionais de saúde. Neste contexto, o profissional de saúde contactava via telefónica o setor dos SF no qual queriam ver a sua questão esclarecida. Sempre que a resposta não era imediata, os farmacêuticos recorriam ao INFOMED ou a plataformas médicas para selecionar e reunir a informação adequada. Fui desafiada para ajudar na pesquisa de informação, muitas vezes questões relativas à forma de reconstituição e diluição de medicamentos intravenosos. Relativamente à informação cedida ao doente, esta foi possível observar no setor do Ambulatório no momento da dispensa de medicamentos. Estas informações eram relativas ao modo de conservação dos medicamentos, ao modo de gestão dos resíduos relacionados aos medicamentos ali dispensados, aos efeitos adversos que podem surgir e ao modo de utilização de canetas pré-cheias, como por exemplo as soluções injetáveis de adalimumab.

## 12. Análise SWOT dos SF do CHTV

### Pontos Fortes

- Equipa dinâmica e adaptável a qualquer tarefa.
- Boa organização por setor.
- Boa colaboração e entreaajuda entre farmacêuticos, TSDT's e AO's.
- Boa capacidade de resposta a questões solicitadas por outros profissionais de saúde.
- Rápida deteção erros nas prescrições.
- Cumprimento dos horários estabelecidos.
- Disponibilidade da equipa para ensinar.

### Oportunidades

- Ações de formação para estimular a equipa.
- Visita farmacêutica a doentes internados.
- Incluir a Farmacocinética clínica como um novo serviço nos SF.
- Sistema de senhas no setor de Ambulatório.

### Pontos Fracos

- Equipa de farmacêuticos pequena para a carga de trabalho no CHTV, sobretudo nos setores de preparação de citotóxicos e ambulatório.
- Elevada rotatividade nos diversos setores, o que não permite uma continuidade do trabalho e seguimento dos doentes.
- Armazém geral pequeno para alocar todas as necessidades dos SF.
- Cais de descarga dos produtos não se encontra com ligação direta à sala de receção de encomendas.
- A existência de apenas uma CFLV condiciona por vezes o trabalho requerido aos SF.

### Ameaças

- Crescente aumento de doentes oncológicos, leva ao aumento do número de validações de prescrições e preparações no mesmo dia, levando a possíveis erros.
- Rutura de stocks de medicamentos cedidos em Ambulatório, obrigando a um maior controlo na quantidade dispensada.

## 13. Conclusão

Este estágio permitiu um contacto direto com a profissão farmacêutica em meio hospitalar, desde a aquisição, receção, armazenamento, distribuição até à produção de medicamentos. Neste contexto, tive a oportunidade de pôr em prática e consolidar os conhecimentos adquiridos no decorrer do MICF e ter uma realidade prática da Unidade Curricular de Farmácia Hospitalar. Neste estágio foi-me mostrada a realidade de trabalho e os desafios diários de uma Farmácia Hospitalar. Findo o estágio, considero que os meus objetivos foram cumpridos, tendo sido uma experiência enriquecedora quer do ponto de vista profissional como pessoal. Levo comigo um especial gosto pelo setor da UCPC, pois foi-me mostrada com grande dedicação por parte dos farmacêuticos envolvidos todas as tarefas ali realizadas, sentindo-me incluída em todas elas, terminando assim com vontade de aprofundar mais os meus conhecimentos na área. Em contrapartida, considero que período de estágio é curto para as inúmeras atividades que se desempenham nos Serviços Farmacêuticos, não podendo aprofundar em maior pormenor todas elas. Resta-me agradecer a toda a equipa dos SF do CTHV e sobretudo à minha orientadora de estágio, por me receberem e pela disponibilidade em transmitirem-me os conhecimentos da profissão, bem como os seus valores.

## 14. Referências

1. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 44 204 de 2 de Fevereiro de 1962. Diário da República [Internet]. 1993;1F. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto\\_lei\\_44204-1962.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf)
2. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo A: Processos de Suporte. Man Boas Práticas Farmácia Hosp [Internet]. 2018;1(1):3–75. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh\\_capitulo\\_i\\_vfinal\\_17815111995a8eee5ad0c17.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf)
3. Centro Hospitalar Tondela-Viseu – SNS; Disponível em: <https://www.chtv.min-saude.pt/instituicao/historia/> Acedido a: 20/10/2023
4. Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, et al. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde [Internet]. 2005;69. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANUAL\\_FARMACIA\\_HOSPITALAR/manual.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANUAL_FARMACIA_HOSPITALAR/manual.pdf)
5. Ribeiro, J. Farmácia Circuito do Medicamento integrado no SGICM July 7, 2017. Disponível em: <https://silo.tips/download/farmacia-circuito-do-medicamento-integrado-no-sgicm> Acedido a 9/11/2023.
6. Ordem dos Farmacêuticos. Aquisição e Armazenamento. Man Boas Práticas Farmácia Hosp [Internet]. 2019;1–31. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/capitulo\\_b\\_manual\\_de\\_boas\\_praticas\\_de\\_farmacia\\_hospitalar\\_10322027965d07676coed23.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/capitulo_b_manual_de_boas_praticas_de_farmacia_hospitalar_10322027965d07676coed23.pdf)
7. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas da Farmácia Hospitalar. 1999. p. 96
8. Ordem dos Farmacêuticos. D. Distribuição. Man Boas Práticas Farmácia Hosp . 2019;1–

9. INFARMED. Normas de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde a utentes em regime de ambulatório hospitalar. 2021;1–32.
10. Portaria C. Legislação Farmacêutica Compilada Portaria n.o 48/2016, de 22 de março. 2016;
11. Serviço Nacional de Saúde. Relatório projeto de proximidade. 2020;1–321. Disponível em:  
[https://www.infarmed.pt/documents/15786/1568238/Proximidade\\_Rel\\_GT.pdf/f267fc45-9555-22f1-b039-59350076e9e7](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1568238/Proximidade_Rel_GT.pdf/f267fc45-9555-22f1-b039-59350076e9e7)
12. Ministério da Justiça. Decreto-Lei n.o 15/93, de 22 de janeiro. Vol. 18, Diário da República n.o 18/1993, Série I-A de 1993-01-22. 1993. p. 234–52.
13. Braga F. Medicamentos Derivados do Plasma Humano. Rev da Ordem dos Farm. 2013;107:1–2.
14. INFARMED IP. Despacho conjunto n.o 1051/2000, de 14 de setembro. Legis Farm Compil [Internet]. 2000;1(1):1–4. Disponível em:  
[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/despacho\\_1051-2000.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/despacho_1051-2000.pdf)
15. Campos P. Terapêutica nutricional no doente crítico: nutrição parentérica: avaliação e protocolo de actuação. Repositório do Hosp Prof Doutor Fernando Fonseca [Internet]. 2013;1–26. Disponível em: <http://repositorio.hff.min-saude.pt/handle/10400.10/1280>
16. Sousa A, Martins C, Freitas O, Lourenço R. Manual de nutrição artificial [Internet]. Conselho do Colégio da Especialidade da Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. 2003. p. 1–183. Disponível em:  
<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-nutricao-artificial/>
17. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de preparação citotóxicos [Internet]. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. 2013. 82 p. Disponível em:  
<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-preparacao-decitotoxicos/>
18. INFARMED IP-GJ e C. Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados. Legis Farm Compil. 2004;129(Portaria n.o 594/2004, 2 de Junho):3441–5.
19. Infarmed. Decreto-Lei n.o 97/95, de 10 de Maio Regulamenta as comissões de ética para a saúde. Legis Farmacêutica Compil. 1995;2645 a 2647.
20. Ministério da Saúde. Despacho n.o 1083/2004 de 1 de Dezembro de 2003. Diário da República. 2004;14(2a Série):747.
21. Despacho n.o 10901/2022. Atualiza o Programa de Prevenção e Controle de Infecções e de Resistência aos Anti-microbianos (PPCIRA). Assem da República. 2022;Parte C(Diário da República n.o 174/2022, Série II de 2022-09-08):93–9
22. Assembleia da República. Lei no 21/2014, de 16 de abril - Aprova a lei da investigação clínica. Diário da República, 1A série - No 75 [Internet]. 2014;2450–65. Disponível em: <https://dre.pt/application/dir/pdf1sdip/2014/04/07500/0245002465.pdf>
23. INFARMED. Farmacovigilância. Perguntas frequentes. Disponível em:  
<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/faq> Acedido a: 5/12/2023

# **Capítulo 3 – Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária**

## **1. Introdução**

As Farmácias Comunitárias, pela sua proximidade ao utente, pela transmissão de confiança, pelo profissionalismo demonstrado, são uma das principais formas de acesso a cuidados de saúde. Neste sentido o Farmacêutico Comunitário assume um papel fulcral na promoção da saúde, no uso responsável do medicamento, na gestão da terapêutica e seguimento farmacoterapêutico de doentes crónicos, na identificação precoce de doenças, na determinação de parâmetros bioquímicos e na administração de medicamentos (1).

O presente relatório resume o estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Farmácia Augusta (FA), que decorreu de 27 de novembro de 2023 a 16 de fevereiro de 2024, sob a orientação da Dra. Margarida Santos, Diretora Técnica da Farmácia Augusta.

A realização deste estágio permite consolidar e pôr em prática os conhecimentos adquiridos durante o MICF, dando-nos uma perspetiva real do papel do farmacêutico comunitário, para além de nos proporcionar a aplicação do nosso conhecimento em casos clínicos reais e a nossa primeira experiência de interação com o utente. Desta forma, este relatório tem por objetivo resumir o meu percurso pela FA, as suas normas de funcionamento, toda a experiência e conhecimentos adquiridos, bem como as atividades que realizei ao longo de 12 semanas.

## **2. Estrutura Organizacional da FA**

### **2.1 Localização geográfica, horário e características populacionais**

A FA situa-se na localidade do Castanheiro do Ouro, concelho de Tarouca, no rés-do-chão de prédio habitacional, numa zona movimentada do concelho e com bom acesso à população. O período de funcionamento de segunda a sexta-feira é das 8h30 às 21h, sem fecho à hora do almoço. Aos sábados e feriados funciona das 9h às 19h e aos domingos das 9h às 18h, com fecho à hora do almoço.

A população mais envelhecida é a que recorre mais aos serviços da FA, procurando acompanhamento das suas doenças crónicas e aconselhamento de profissionais nos quais confiam. Por outro lado, a população mais jovem procura aconselhamento no que diz

respeito a Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), suplementos alimentares e produtos cosméticos.

## 2.2 Recursos Humanos

Para um bom funcionamento de uma Farmácia Comunitária é importante ter uma equipa de trabalho qualificada, com foco no utente, na promoção da saúde e no uso correto e seguro do medicamento. Na FA encontrei uma equipa jovem, dinâmica, profissional e colaborativa com um grande sentido de entreaajuda, que foi fundamental para a minha integração na equipa.

Esta é constituída por 6 colaboradoras: 4 Farmacêuticas, incluindo a Diretora Técnica, 1 Técnica de Farmácia e 1 Técnico Auxiliar de Farmácia. Além da equipa de trabalho diária, existe a colaboração de uma nutricionista e uma auxiliar de limpeza.

No decorrer do estágio fui elucidada da função/responsabilidade de cada uma das colaboradoras da FA e pude colaborar nessas mesmas funções. Apesar de cada uma ter a sua função definida, todas as tarefas podem ter a colaboração de toda a equipa.

A tabela abaixo resume as funções de cada colaboradora da FA.

Tabela 13 – Funções das colaboradoras da FA.

<b>Colaboradora</b>	<b>Funções</b>
Dra. Isabel Margarida Santos	<b>Diretora-Técnica</b> Atendimento; Aconselhamento farmacêutico; Gestão financeira e comercial da FA; Gestão dos recursos humanos; Envio de encomendas diárias a fornecedores; Definir os stocks máximos e mínimos dos produtos; Planear, dirigir e coordenar a FA, assumindo a responsabilidade de todos os atos farmacêuticos executados; Implementação e gestão do sistema de qualidade; Formação dos colaboradores.
Dra. Ana Alves	<b>Farmacêutica Adjunta</b> Atendimento; Aconselhamento farmacêutico; Administração de injetáveis; Determinação de parâmetros bioquímicos; Preparação Individualizada da Medicação (PIM); Preparação de medicamentos manipulados; Monitorização das condições de preparação e armazenamento dos produtos e medicamentos;

	Conferência do receituário/faturação;
Dra. Isabel Gomes	<b>Farmacêutica</b> Atendimento; Aconselhamento farmacêutico; Administração de injetáveis; Determinação de parâmetros bioquímicos; Gestão e regularização do receituário dos lares que trabalham com a FA;
Dra. Carina Monteiro	<b>Farmacêutica</b> Atendimento; Aconselhamento farmacêutico; Administração de injetáveis; Preparação Individualizada da Medicação; Preparação de medicamentos manipulados; Determinação de parâmetros bioquímicos; Controlo do stock de psicotrópicos e estupefacientes; Gestão de reservas de produtos;
Magda Frade	<b>Técnica de Farmácia</b> Atendimento; Devolução de produtos a fornecedores; Controlo de prazos de validade e stocks; Organização do armazém; Armazenamento de medicamentos; Determinação de parâmetros bioquímicos;
Emília Monteiro	<b>Técnica Auxiliar de Farmácia</b> Receção de encomendas; Atendimento; Armazenamento de medicamentos; Entrega ao domicílio de medicamentos; Controlo de stocks de produtos consumíveis na farmácia;

## 2.3 Espaço físico da FA

### 2.3.1 Espaço físico exterior e interior

A FA tem boa acessibilidade a todos os utentes, uma vez que o acesso ao seu interior é feito através de escadas ou por uma rampa de acesso a portadores de deficiência, idosos e crianças.

No que diz respeito a elementos exteriores identificativos da Farmácia, a FA é identificada pela cruz verde iluminada, sendo visível a designação de “Farmácia”. Além destes elementos, esta possui uma placa com nome da farmácia e da diretora técnica bem visível. À entrada encontra-se afixado o horário de funcionamento e uma placa com o símbolo

alusivo às Farmácias Portuguesas. A montra da FA possui publicidades a marcas comercializadas na farmácia, além da identificação ao serviço de nutrição disponível. É ainda importante referir que a fachada da FA é regularmente limpa e encontra-se em bom estado de conservação.

Desta forma, a FA encontra-se de acordo com os pressupostos constantes nas Normas gerais sobre instalações e equipamentos (2), que se encontram no Manual de Boas Práticas em Farmácia Comunitária e, nos artigos nº 28 e nº 29 do Decreto de Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto (3,4).

No interior da FA encontramos um espaço amplo, luminoso, ventilado, limpo e que transmite segurança e tranquilidade aos utentes.

A FA encontra-se dividida em 2 andares, sendo o 1º andar constituído pela sala de atendimento, o gabinete da diretora-técnica, o gabinete de atendimento personalizado, uma zona de arrumação de excedentes e uma casa de banho. No 2º andar encontra-se o armazém geral, o laboratório, uma casa de banho para as funcionárias e uma zona para refeições. Desta forma, a FA cumpre com os todas as divisões obrigatórias legisladas (2,3).

### **2.3.2 Sala de atendimento**

A sala de atendimento é uma zona ampla, com boa iluminação e higiene, com espaço reservado para os utentes se sentarem enquanto esperam para ser atendidos e para esperarem o tempo estipulado após a administração de vacinas, como é no caso da vacinação contra a Covid-19, conferindo assim conforto aos utentes (2).

A FA é composta por 4 balcões de atendimento devidamente equipados, no entanto apenas 3 deles estão em atendimento permanente. O quarto balcão serve de apoio ao atendimento em momentos de maior afluência à farmácia e para a receção de encomendas. É de extrema importância que a distância entre balcões permita a privacidade e comodidade requeridas no momento do atendimento e, neste sentido a FA cumpre com os requisitos (3). Em cada balcão existem folhetos informativos e publicitários e expositores com produtos de venda livre, que por norma podem ser alusivas à época do ano ou a campanhas das marcas vendidas na FA.

As informações referentes aos serviços prestados bem como os respetivos preços encontram-se em cada balcão de atendimento de fácil visualização pelos utentes. Além disso, avisos como a proibição de fumar, existência do livro de reclamações e as prioridades de atendimento encontram-se devidamente identificados (3).

Na zona de atendimento destaca-se ainda lineares com produtos cosméticos de diversas marcas com são o caso da Nuxe®, Caudalie®, Vichy®, Eucerin®, Avène®, Barral® e Klorane®. Além destas, estão também disponíveis alguns produtos específicos de outras marcas procuradas pelos utentes da FA. Ao acesso mais direto dos utentes encontram-se

também produtos de higiene oral, higiene íntima, produtos de puericultura, calçado ortopédico e dispositivos médicos. Existe também um dispositivo para pesagem e medição de altura.

Imediatamente atrás dos 3 balcões principais encontram-se as gavetas deslizantes onde estão armazenados os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e também medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) por ordem alfabética do princípio ativo, no sentido de cima para baixo das gavetas. Existem ainda gavetas deslizantes reservadas exclusivamente a pomadas, soluções injetáveis, gotas auriculares, gotas oftálmicas, soluções orais e xaropes, sistemas transdérmicos e produtos associados a protocolos como são o caso das tiras de medicação e sensores de monitorização de glicose para doentes diabéticos. Neste caso, os produtos são arrumados por ordem alfabética do nome de marca.

Além das gavetas deslizantes, encontram-se lineares com suplementos alimentares e MNSRM para diversas patologias, estando dispostos de acordo com a situação patológica. Os medicamentos veterinários encontram-se imediatamente ao lado dos balcões num linear exclusivo. Ao seu lado estão dispostos produtos da marca Vitaceutics® que possui variados suplementos alimentares.

### **2.3.3 Gabinete da Direção Técnica da FA**

O Gabinete da Diretora Técnica localiza-se numa zona atrás à sala de atendimento. Este local está equipado de material essencial ao trabalho da direção técnica, servindo de apoio às atividades administrativas, contabilísticas e financeiras. Possui ainda um local de arquivo de documentação e contacto dos fornecedores. Além disso, possui bibliografia sobre medicamentos de uso humano e medicamentos de uso veterinário, que serve para consulta em momentos de dúvida e de resolução de questões relativas ao medicamento.

### **2.3.4 Área de Armazenamento**

Além do referido acima, na FA há uma área de armazenamento de excedentes imediatamente atrás da sala de atendimento. Nesta armazenam-se medicamentos por ordem alfabética do nome de marca que já não têm espaço no local de atendimento. Desta forma, estes medicamentos localizam-se numa zona estratégica e de fácil acesso, possibilitando uma maior rapidez e facilidade na reposição de medicamentos em falta nas gavetas deslizantes e nos lineares com MNSRM e suplementos alimentares.

Nesta zona posterior à sala de atendimento, existe também uma zona de arrumação de reservas pagas e não pagas.

Existe também um armazém no 2º andar da FA onde são armazenados excedentes de medicamentos e produtos de saúde que não têm espaço no andar de cima, que por norma

são encomendas feitas diretamente aos laboratórios farmacêuticos e, por isso, chegam em grandes volumes. Neste caso, o armazém possui diversas prateleiras que estão organizadas por marcas de forma a otimizar o espaço e a facilitar a arrumação. Sendo assim, existem prateleiras exclusivas para a arrumação de produtos das marcas Farmoz®, Tecnigen®, Pentafarma®, Generis®, Bene®, Artsana®, Caudalie®, Eucerin® e Vitaceutics®. Além deste método de organização, existe uma zona exclusiva à arrumação de xaropes e, os restantes produtos são arrumados de acordo com a situação patológica a que se destinam. Cada prateleira está devidamente etiquetada com a respetiva marca ou indicação terapêutica, de modo que os produtos sejam facilmente identificados (2).

O armazém tem também uma zona de segregação de produtos inutilizados não escoados, que aguardam indicação para colocação na Valormed ou recolha por parte dos delegados de informação médica para posterior destruição.

É de extrema importância que o local de armazenamento de medicamentos e produtos de saúde respeite as condições de conservação específicas destes produtos, estando bem iluminados, ventilados e com temperatura (entre os 15° C e os 25° C) e humidade (<60%) adequadas (2). Neste sentido, a FA cumpre as normas de conservação dos medicamentos e produtos de saúde, estando equipada com aparelhos de medicação da temperatura e humidade nas seguintes divisões: sala de atendimento, frigorífico, armazém e laboratório. No meu percurso pela FA foi-me atribuída a responsabilidade de registo da temperatura e humidade das diferentes divisões nas respetivas folhas de registo diário. Além disso, todos os dias de manhã é verificado os registos do termohigrómetro que se encontra no frigorífico de forma a verificar se os registos estão em conformidade (entre os 2° C e os 8° C) e todas as quintas-feiras são recolhidos todos os termohigrómetros das diversas divisões e são descarregados para o sistema informático os registos relativos ao período de uma semana. Nesse momento, a farmacêutica responsável analisa se houve algum desvio na temperaturas e humidade, de forma a perceber se existe a necessidade de aplicar alguma ação corretiva.

### **2.3.5 Gabinete de atendimento personalizado**

Este gabinete permite aos utentes da FA um atendimento personalizado, sendo um local reservado, bem iluminado e ventilado, o que proporciona conforto e privacidade aos utentes. No gabinete de atendimento personalizado são realizadas a mediação da tensão arterial, da glicémia, do colesterol total, dos triglicérideos, do ácido úrico e administração de injetáveis e vacinas não pertencentes ao Plano Nacional de Vacinação. Além destes serviços, são também realizadas as consultas de nutrição. Este encontra-se equipado com todos os aparelhos de medição automática e materiais necessários aos diversos serviços enumerados. É neste local que se encontra o frigorífico onde estão os medicamentos que a

sua conservação requer temperaturas entre os 2° C e os 8° C. Além disto, existe também uma zona de arquivo de documentos referentes aos registos de temperatura e humidade da FA, um manual de procedimentos, fichas técnicas, documentos relativos aos estupefacientes e psicotrópicos, registos das calibrações feitas aos equipamentos da FA, bem como circulares do INFARMED e ANF (Associação Nacional de Farmácias).

### **2.3.6 Laboratório**

O laboratório da FA é um local devidamente iluminado e ventilado, ideal para a manipulação e conservação das matérias-primas (2). Este possui uma bancada de trabalho com um lavatório e armários onde estão arrumados os materiais de laboratório, os equipamentos e as matérias-primas. A bibliografia de suporte à preparação de medicamentos manipulados como o Formulário Galénico Português, a Farmacopeia Portuguesa e as fichas técnicas de preparação encontram-se disponíveis e arrumadas no laboratório. Além da preparação de manipulados, este serve também para a preparação individualizada da medicação (PIM), uma vez que esta exige um ambiente controlado. Desta forma, o laboratório encontra-se equipado com uma segunda bancada, um computador e uma impressora que apoiam a PIM.

## **2.4 Equipamentos gerais e específicos**

É responsabilidade da Diretora Técnica assegurar que a farmácia é detentora de todo o equipamento necessário à sua atividade (2,3).

Relativamente a equipamentos gerais, não essenciais à atividade farmacêutica, a FA tem 4 balcões equipados com um computador, impressora de faturas, leitor ótico de códigos e um dos balcões tem uma impressora de impressão de posologias. No gabinete da diretora técnica e no laboratório existem um computador e uma impressora de apoio ao serviço. Possui ainda um sistema de videovigilância e ar condicionado.

Já no que diz respeito aos equipamentos específicos, a FA dispõe de termohigrómetros em cada divisão, material de laboratório, aparelhos de medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial, frigorífico para medicamentos termolábeis e bibliografia de apoio, como farmacopeia e documentação relativa à legislação em vigor.

Todo o material anteriormente referido é periodicamente calibrado e alvo de manutenção, ficando todas estas intervenções registadas e arquivadas na farmácia.

## **2.5 Sistema Informático**

O sistema informático utilizado nas farmácias deve ser de fácil utilização pelos colaboradores, evitando assim erros e, deve assegurar a confidencialidade dos dados dos

utentes (2). O software utilizado na FA é o Sifarma®, programa desenvolvido pela Glintt®. Este software apresenta duas versões, o Sifarma Módulo de Atendimento e o Sifarma2000. O Sifarma2000 é a versão mais antiga e, portanto, o Sifarma Módulo de Atendimento representa uma versão mais moderna e intuitiva do anterior. Ainda assim, este dois programas têm de ser usados em articulação, pois nem todos os módulos do Sifarma2000 estão disponíveis no Sifarma mais recente.

Este programa está instalado em todos os computadores da FA e cada colaboradora tem as suas credenciais de acesso. Durante o estágio foi-me dado acesso através de umas credenciais exclusivas para o estágio, permitindo-me explorar diariamente todos os módulos do programa.

Este programa permite efetuar as atividades diárias de uma farmácia, nomeadamente fazer atendimentos, encomendas, receção de encomendas, devoluções, gestão de stocks e prazos de validade, impressão de etiquetas, bem como criar ficha do utente, o que permite criar um histórico dos medicamentos e produtos adquiridos, facilitando o acompanhamento farmacoterapêutico do utente.

No módulo de atendimento o programa disponibiliza na ficha do produto informação relativa à substância ativa, indicação terapêutica, doses, grupo ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*), reações adversas, precauções, interações e contraindicações, que auxiliam o atendimento em caso de dúvida.

### **3. Fontes de Informação Científica**

Fruto da exigência da profissão, o farmacêutico deve manter-se atualizado relativamente à informação científica dos produtos que dispensa, bem como da legislação inerente à prática farmacêutica. Desta forma, as farmácias devem dispor de fontes de informação continuamente atualizadas, quer em suporte físico quer eletrónico. No ato de dispensa de medicamentos, o farmacêutico deve ter acesso a informações relacionadas com a indicação, interações, posologia, contraindicações e precauções dos medicamentos. Para isto, de acordo com o artigo nº37 do Decreto de Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, e da Norma Geral sobre as infraestruturas e equipamentos é obrigatório as farmácias serem detentoras da Farmacopeia Portuguesa (FP) (3). Além disso, devem ter acesso ao Prontuário Terapêutico, ao Resumo das características dos medicamentos (RCM) e à legislação que regula a atividade farmacêutica (2).

A FA possui a Farmacopeia Portuguesa, o Prontuário Terapêutico, o Formulário Galénico Português, o Mapa Terapêutico, o Índice Nacional Terapêutico, o Simposium Terapêutico, bem como a legislação e normas em vigor. Sempre que uma nova norma ou despacho é emitido, estes são impressos para leitura de todas as colaboradoras e posterior assinatura.

Quando todas as colaboradoras assinam, estes são arquivados numa pasta destinada ao efeito.

O software Sifarma é também uma fonte de informação útil no momento de dispensa, pois dispõe da informação científica de cada produto, tal como referido anteriormente.

Na FA é ainda possível aceder através do Infomed ao RCM, que é uma fonte de informação detalhada do medicamento. Além disso, a Ordem dos Farmacêuticos possui o Centro de Informação do Medicamento (CIM) que publica material informativo sobre medicamentos. A FA recebe também folhetos informativos e revistas sobre medicamentos, produtos de saúde ou patologias que serve para elucidar os colaboradores da farmácia como os próprios utentes, pois estas informações apresentam-se com uma linguagem simples e clara.

Durante o estágio tive acesso a todas as bibliografias existentes na FA, no entanto recorri por diversas vezes às informações cedidas pelo Sifarma e alguns RCM's, essencialmente para obter informações sobre a posologia, interações medicamentosas e contraindicações.

## **4. Aprovisionamento e Armazenamento**

Para um bom funcionamento de uma farmácia é necessário assegurar uma boa gestão desta, através de um aprovisionamento correto e de um armazenamento de acordo com as normas de conservação que os produtos comercializados nas farmácias requerem.

Pude estar envolvida desde o momento de aquisição de um produto até ao seu armazenamento. Entendo assim a importância de conhecer os produtos existentes na farmácia e os parâmetros a ter em consideração no momento da sua aquisição.

### **4.1 Critérios de Seleção de Fornecedores**

A aquisição direta de medicamentos pode ser feita a fabricantes ou a distribuidores por grosso, de acordo com o artigo nº79 do Decreto-Lei nº176/2006 de 30 de agosto (5). Desta forma, é responsabilidade do diretor técnico garantir que a farmácia dispõe de medicamentos e produtos de saúde que satisfaçam as necessidades dos utentes (3).

Os fornecedores que trabalham com a FA são essencialmente a *Plural* e a *Cooprofar*. A seleção destes armazenistas recai sobretudo nos seguintes critérios: previsão de entrega dos produtos, preço de venda à farmácia, qualidade do armazenamento e transporte dos produtos. Habitualmente, estes armazenistas satisfazem as encomendas diárias e as instantâneas, que normalmente são encomendas em quantidades pequenas.

Por outro lado, encomendas de grandes volumes são feitas diretamente aos fabricantes/laboratórios. Estas encomendas são feitas através do contacto com delegados de informação médica, o que permite a negociação das condições de compra e preços e,

por sua vez, adquirir os produtos a um preço mais baixo comparativamente aos distribuidores por grosso.

## **4.2 Critérios de aquisição de medicamentos e produtos de Saúde**

Antes da aquisição de medicamentos e produtos de saúde é primeiramente verificado, através do Sifarma, os níveis máximos e mínimos dos stocks.

Tendo em conta o contexto em que a FA se insere, um dos critérios decisivos no momento de aquisição é a rotatividade dos produtos tendo em conta as necessidades da população. Além disso, a sazonalidade é também um critério importante e, deste modo, a FA prepara-se atempadamente aumentando o stock dos produtos que mais são solicitados em determinada época. O meu estágio decorreu num período de grande ocorrência de gripe e constipação e, desta forma, pude observar uma grande saída de antigripais, anti-inflamatórios e analgésicos e, por consequência, a necessidade da FA garantir que há stock suficiente destes produtos.

## **4.3 Encomendas**

### **4.3.1 Encomendas Diárias**

Sempre que o stock dos produtos existentes se aproxima do stock mínimo é gerada uma proposta de encomenda automaticamente. As encomendas diárias, por norma, refletem os produtos que foram dispensados e que precisam de ser repostos de novo ao stock máximo. No entanto, é o farmacêutico que valida e aprova a encomenda. Neste momento, o farmacêutico analisa o stock existente e a necessidade de aumentar ou diminuir a quantidade a encomendar ao fornecedor de acordo com histórico de vendas. Na FA esta tarefa é da responsabilidade da Diretora Técnica.

### **4.3.2 Encomendas Instantâneas**

Quando um utente procura um produto que não se encontra de momento em stock, verifica-se no sistema se o produto está disponível para encomenda nos fornecedores já referidos e é questionado ao utente se pretende reservar o produto. Neste caso, é possível fazer a encomenda dos produtos no momento do atendimento por via informática ou telefónica. No entanto, na FA para melhor organização no momento de receção de encomendas, todas as encomendas das reservas efetuadas durante os atendimentos são feitas criando uma encomenda manual que é enviada aos fornecedores de acordo com os horários estabelecido por estes.

### **4.3.3 Via Verde do Medicamento**

A Via Verde do Medicamento é uma via de aquisição de medicamentos excecional que pode ser utilizada quando a farmácia não tem stock dos medicamentos que se encontram estabelecidos pelo INFARMED. Para que esta encomenda se efetue é necessária uma receita médica válida (5,6). Durante o estágio observei a utilização da Via do Medicamento para a aquisição de Trulicity e Mysoline.

## **4.4 Receção de encomendas**

Na FA as encomendas entregues pelos distribuidores são de imediato colocadas junto ao balão destinado à receção de encomendas. Segue-se a verificação da conformidade dos caixotes e da sua organização pela sua ordem numérica e, procede-se à sua abertura. Neste momento, verifica-se também se os produtos que se encontram na fatura coincidem com os produtos que chegaram.

Finda a primeira verificação, inicia-se a receção da encomenda através do módulo de gestão de encomendas disponível no Sifarma. Neste momento, se existirem produtos com condições especiais, como são o caso dos medicamentos termolábeis, dá-se entrada destes primeiro e são imediatamente arrumados no frigorífico. Segue-se a receção dos produtos restantes verificando-se sempre a conformidade do produto, a validade e se o PVP (preço de venda ao público) dos MSRM e dispositivos com comparticipação estão de acordo com o valor do sistema. No caso do PVP ter alterado, verifica-se o stock existente e, se não houver stock desse produto, o PVP altera-se no ato da receção, caso exista stock, sinaliza-se o produto para posterior retificação do preço. Antes de finalizar a receção verifica-se ainda as margens dos produtos sem comparticipação. Por fim, as faturas são assinadas pela colaboradora que rececionou as encomendas e estas são arquivadas.

A receção de encomendas foi umas das tarefas que realizei diariamente, sempre com supervisão, mas com relativa autonomia. Considero que captei os pontos importantes desta tarefa, o que me deu numa fase inicial a oportunidade de entrar em contanto pela primeira vez com muitos medicamentos e produtos de saúde, permitindo-me analisá-los quanto à sua composição e utilização.

É ainda importante destacar que durante o meu período de estágio foi publicado o Decreto-Lei n.º 128/2023, de 26 de dezembro no Diário da República que alterou a obrigatoriedade da menção do PVP nas embalagens dos medicamentos (8). Ainda assim, os utentes continuarão a ter acesso ao preço dos medicamentos no momento da dispensa, através da pesquisa no site do INFARMED ou através de uma chamada telefónica para a Linha do Medicamento (9). Após a publicação deste Decreto-Lei foram poucos os medicamentos que rececionei sem PVP na embalagem. Isto deve-se ao facto de os

armazenistas ainda terem em stock grandes quantidades dos medicamentos ainda com PVP.

#### **4.5 Atribuição de Preços e Margens Legais de Preços na Comercialização**

Segundo o artigo nº9 do Decreto-Lei nº 97/2015 de 1 de junho, o PVP dos medicamentos é composto pelo preço de venda ao armazenista (PVA), pela margem de comercialização do distribuidor grossista, pela margem de comercialização do retalhista, pela taxa sobre comercialização de medicamentos e pelo imposto sobre o valor acrescentado (IVA). Além disso, de acordo com o artigo nº10 do Decreto-Lei nº 97/2015 o PVP não pode estar acima da média resultante da comparação dos preços de vendas em vigor nos países de referência para esse medicamento (10). O preço dos medicamentos comparticipados é definido pelo INFARMED.

Pelo contrário, o PVP dos MNSRM e outros produtos de saúde não comparticipados é definido por cada farmácia. O valor fixado por cada farmácia tem em consideração a margem de lucro estabelecida pela farmácia e o preço de compra ao fornecedor.

Após os preços estabelecidos na FA são impressas as etiquetas e estas são colocadas nas embalagens dos produtos de forma a não serem ocultas informações em língua portuguesa relativas ao prazo de validade, ao lote, ao modo de utilização, à sua composição, ao distribuidor e titular de AIM (Autorização de Introdução no Mercado). Nas etiquetas está identificada a designação do produto, o seu CNP (Código Nacional do Produto), o preço e código de barras. A atribuição dos preços dos produtos não comparticipados foi uma tarefa na qual tive sempre a colaboração e supervisão de uma farmacêutica.

#### **4.6 Armazenamento**

Finalizada a receção dos produtos, estes são armazenados nos locais próprios seguindo o princípio *First-Expire, First-Out* (FEFO). Desta forma, é sempre necessário verificar a validade do stock existente e colocar os produtos com validade mais curta na frente. Como já referi anteriormente, os produtos que necessitam de conservação no frio devem ser os primeiros a ser arrumados.

Durante a arrumação os produtos que têm validade curta são sinalizados, de modo que sejam os primeiros a ser dispensados.

Durante o estágio umas das minhas primeiras tarefas foi armazenar os produtos com o objetivo de ficar a conhecê-los, saber organizá-los e localizá-los na farmácia.

## **4.7 Devoluções e quebras**

Quando um produto chega à farmácia com um prazo de validade curto, em mau estado de conservação, danificado ou é enviado um produto por engano ou incorreto é necessário proceder-se à sua devolução. Estas devoluções são feitas logo após a receção dos produtos com recurso ao Sifarma. No programa é inserido o produto a devolver, o número da fatura, o lote, o prazo de validade e o motivo da devolução. Por fim, é gerada e impressa uma nota de devolução em triplicado. Estas são carimbadas e assinadas e, duas delas são colocadas junto aos caixotes para conferência do distribuidor e uma fica arquivada na farmácia.

Além destas, podem ainda ser feitas devoluções de produtos já existentes na farmácia que o seu prazo de validade está a expirar ou lotes de produtos retirados do mercado.

No caso de a devolução ser aceite pelo fornecedor, pode ser feita a troca do produto quando este se encontra danificado, ser emitida uma nota de crédito do valor a devolver ou até fazer a troca em produtos. Se a devolução não for aceite, o produto é enviado de novo à farmácia e fica à sua responsabilidade.

No decorrer do estágio pude observar e colaborar no processo de devolução de produtos, sobretudo por chegarem danificados, como por exemplo xaropes que chegavam partidos e que acabavam por danificar os restantes produtos que viessem junto a eles.

# **5. Interação Farmacêutico – Utente – Medicamento**

## **5.1 Atendimento**

É dever do farmacêutico contribuir para a saúde e bem-estar dos utentes, não colocando os seus interesses pessoais e comerciais à frente do bem dos utentes. Além disso, deve ser ativo na promoção da saúde, divulgando os seus conhecimentos ao nível da prevenção de doenças, do uso correto e seguro do medicamento, dos bons hábitos de higiene e de deveres ecológicos. Para isto, o farmacêutico deve procurar atualizar os seus conhecimentos constantemente (11). Neste sentido, no momento do atendimento aos utentes, o farmacêutico deve apresentar uma postura adequada, demonstrando que está a ouvir com atenção os seus utentes e a compreender as suas questões e preocupações. Esta postura permite cativar e criar relações de proximidade e confiança com os utentes (12).

Os termos técnicos e científicos específicos da área farmacêutica por vezes podem ser de difícil compreensão. Assim, o farmacêutico deve adequar a sua linguagem, recorrendo a um vocabulário simples e claro e, adaptar-se ao nível sociocultural do utente (12).

No momento da dispensa o farmacêutico deve transmitir toda a informação relativa ao uso correto dos medicamentos, nomeadamente informações relativas à posologia, via de administração, contraindicações, possíveis efeitos adversos e precauções a ter em consideração. Esta informação pode ser reforçada com a colocação de etiquetas nas embalagens (12). Outra informação importante a ser transmitida está relacionada com modo de conservação dos medicamentos, com maior destaque para os medicamentos que necessitam de conservação no frio. Deve lembrar-se os utentes para sempre que se deslocam à farmácia devem trazer consigo os sacos isotérmicos cedidos pela farmácia.

No fim de toda a informação transmitida é fundamental perceber se o utente entendeu todas as informações e se apresentam dúvidas, sobretudo aos utentes idosos ou com dificuldades visuais e auditivas.

Ao longo do estágio consegui entender como todas as premissas citadas são fundamentais para a prática farmacêutica e para o benefício do utente. Durante o atendimento procurei adaptar-me a cada utente, pois cada um tem a suas particularidades e, por consequência, adaptar a minha linguagem de modo a ser compreendida pelos utentes e fazer questão de perceber, sem ser invasiva, se o utente entendeu o que transmiti. Para além disso, compreendi a necessidade de escutar o utente e, ao mesmo tempo, colocando-lhe questões que pudessem ajudar a expor as suas dúvidas. É no ato da dispensa que é possível detetar erros que os utentes possam estar a fazer no momento da toma da medicação e, aí, corrigi-los, bem como detetar se os utentes vão ou estão a ter uma boa adesão à terapêutica, sensibilizando-os também nesse sentido. Neste contexto, procurei também perceber com os utentes que frequentavam regularmente a farmácia se estavam a sentir melhorias nos sinais e sintomas que outrora me tinham relatado.

Sendo a FA próxima da comunidade, a interação-farmacêutico-utente é feita com muita naturalidade, pois muitos dos utentes já a frequentam há diversos anos, tendo estes uma total confiança nos serviços prestados pelas profissionais de saúde em funções na FA.

Considero que este estágio e a diversidade de pessoas que pude atender melhoraram a minha capacidade de comunicação e transmissão de ideias e, fundamentalmente pôr em prática técnicas de aconselhamento aliadas ao conhecimento adquirido no curso.

## **5.2 Farmacovigilância**

Pela proximidade com os utentes, os farmacêuticos comunitários são muitas vezes os primeiros profissionais aos quais os utentes relatam possíveis reações adversas a medicamentos (RAM). Desta forma, é responsabilidade do farmacêutico perante uma RAM fazer a respetiva notificação no Portal RAM no site do INFARMED.

Durante o meu período de estágio não tive a oportunidade de notificar nenhuma RAM.

### **5.3 VALORMED**

A Valormed é uma sociedade sem fins lucrativos responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso e de prazo através do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (27).

A FA detém na zona de atendimento junto aos balcões um contentor de recolha para depositar os medicamentos e produtos de saúde, os materiais usados no acondicionamento e embalagens (cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, ampolas, etc) e os acessórios utilizados na administração (colheres, copos, seringas doseadoras, etc) que são entregues pelos utentes (27).

Quando o contentor se encontra no limite máximo é fechado e procede-se ao registo no Sifarma fazendo-se a leitura ótica do código identificador do contentor. Após registo é emitido um talão comprovativo do registo, com a identificação da farmácia e farmacêutico responsável e respetiva assinatura. Este talão coloca-se junto ao contentor e aguarda-se a recolha pelo distribuidor grossista, que no caso da FA é a *Plural*.

Durante o estágio pude colaborar nesta tarefa e também no momento de dispensa informar os utentes da existência do programa VALORMED com o intuito de sensibilizá-los a que tragam os seus medicamentos para depositar na farmácia.

## **6. Dispensa de Medicamentos**

As farmácias devem dispensar os medicamentos que lhe sejam solicitados pelos utentes. Além disso, no ato de dispensa do medicamento, o farmacêutico deve informar o utente da existência dos medicamentos disponíveis na farmácia com a mesma substância ativa, forma farmacêutica, apresentação e dosagem do medicamento prescrito, assim como esclarecer quais são comparticipados pelo SNS e o que tem o preço mais baixo disponível no mercado (5). A dispensa de medicamentos ou produtos de saúde pode ser feita através de uma receita médica ou por regime de automedicação com aconselhamento farmacêutico.

### **6.1 Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica**

De acordo com o estatuto do medicamento, estão sujeitos a receita médica os medicamentos que possam constituir um risco para a saúde, direta ou indiretamente, mesmo que usados corretamente para a sua indicação farmacoterapêutica, mas sem vigilância médica. Também aqueles que quando utilizados com frequência em quantidades apreciáveis para fins diferentes daqueles a que se destinam ou que se destinem a uma administração por via parentérica ou que contenham substâncias, ou

preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja imprescindível aprofundar (5).

Para a dispensa de MSRM é necessária uma receita médica. Neste contexto, é obrigatório que estas receitas incluam a denominação comum internacional da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia (5,15).

Existem três formas de receitas médicas: eletrónica desmaterializada (via eletrónica sem papel, sendo que os utentes recebem um SMS com os dados de acesso à receita); eletrónica materializada (via eletrónica, mas é impressa); manual (13,15).

No ato da dispensa, o farmacêutico deve interpretar as receitas e validá-las antes de dispensar qualquer medicamento. Para isso, deve avaliar o tipo de tratamento e intenções do prescriptor quanto à necessidade do medicamento, a adequação da posologia no que diz respeito à dose, frequência e duração do tratamento e, deve também avaliar interações, contraindicações, alergias e duplicação de medicamentos (14). Relativamente às receitas manuais, para que o farmacêutico aceite e dispense o que nela vem escrito precisa primeiramente de verificar a identificação e assinatura do médico prescriptor, o local de prescrição, a identificação do doente, a entidade financeira responsável, a identificação do medicamento, a exceção que justifique a utilização de receita manual, validade da prescrição (30 dias) e número de embalagens (4 por receita) e especificidades (rasuras, caligrafias diferentes) (13).

No caso de detetar erros nas prescrições ou possíveis interações o farmacêutico deve entrar em contacto com o médico prescriptor, se possível, ou informar o utente para que este consiga alertar o médico.

Ao longo do estágio, tanto no período de observação de atendimentos como quando passei a fazer atendimentos, estive atenta a todas as premissas acima citadas sempre com a supervisão e colaboração das farmacêuticas da FA. Neste período tive especial atenção na validação nas receitas manuais, pois nestas pude observar maior número de erros, nomeadamente erros na prescrição de medicamentos estupefaciente e psicotrópicos que devem ser prescritos isoladamente, falta de dados do utente ou número de embalagens prescrito incorreto. Quanto às receitas eletrónicas desmaterializadas, pude observar algum constrangimento no momento da dispensa de medicamentos devido à obrigatoriedade de as farmácias apenas poderem dispensar, no máximo, a quantidade para garantir tratamento para dois meses (13). Esta obrigatoriedade causa alguns constrangimentos pois o número de embalagens é calculado pelo Sistema Central de Prescrições mediante a posologia prescrita pelo médico, no entanto, erros na prescrição da posologia levam a que os utentes se deslocam às farmácias e, por vezes, não consigam levar a medicação que necessitam (13). Estes erros conseguem ser registados no sistema e existem opções de justificação para que a utente possa levar os medicamentos que necessita. No entanto,

estas justificações não se podem utilizar sempre, sendo imperativo que no momento de prescrição haja uma atenção redobrada para que o cálculo das embalagens a dispensar seja o correta e que satisfaça a terapêutica do utente.

## **6.2 Regimes de Participação**

Muitos dos medicamentos dispensados em Farmácia Comunitária estão sujeitos a participação pelo Estado. A legislação estabelece a participação através de um regime geral e um regime especial (13).

No regime geral a participação do Estado sobre o preço de venda ao público é feita respeitando os seguintes escalões: Escalão A – 90%, Escalão B – 69%, Escalão C – 37%, Escalão D – 15%. Esta percentagem varia consoante a classificação farmacoterapêutica do medicamento. No que diz respeito ao regime especial de participação, este pode ser feito em função dos beneficiários ou em função de patologias ou grupos especiais de utentes. No segundo caso é necessário que o médico prescriptor mencione na receita o diploma correspondente à indicação terapêutica. Estes diplomas são fixados pelo INFARMED e abrangem patologias como psoríase, doença inflamatória intestinal, doença de alzheimer, lúpus, entre outras (13). Os produtos destinados ao autocontrolo da diabetes mellitus têm também participação, tendo as tiras-teste 85% de participação do seu PVP e as agulhas, seringas e lancetas participação em 100%. Além destes, existe também participação de produtos dietéticos com carácter terapêutico, câmaras expansoras e dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados e/ou com incontinência/retenção urinária (13). Apesar do Estado ser uma das principais entidades que participa os medicamentos, existem outros subsistemas que asseguram a participação. São exemplos o Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários (SAMS), Caixa Geral de Depósitos, os CTT, entre outros. Durante o estágio para além de contactar com o regime geral de participação e produtos destinados ao autocontrolo da diabetes, pude também observar a dispensa de medicamentos no qual o regime de participação era o SAMS. Neste caso, o utente apresentou um cartão identificador desta entidade, e posteriormente procedeu-se à identificação no programa Sifarma. Por fim, foi impressa e assinada pelo utente uma fatura na qual constava a participação complementar.

## **6.3 Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial**

De acordo com o previsto no artigo nº117 do Decreto-lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, estão sujeitos a receita médica especial os medicamentos que contenham uma substância

classificada como estupefaciente ou psicotrópico, que possam dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizados para fins ilegais (5).

Desta forma, no momento da dispensa deste tipo de medicamentos, independentemente do tipo de prescrição, para além de uma receita válida é necessário o registo de certos elementos no Sifarma, tais como, o nome do doente ou do seu representante, a data de nascimento, a morada, o número do cartão de cidadão/BI e a respetiva data de validade (13). No final do atendimento é impresso um documento correspondente aos medicamentos dispensados que é arquivado na farmácia. No caso das receitas eletrónicas materializadas ou manuais, o utente tem de assinar o verso da receita. Até ao dia 8 do mês a seguir à dispensa, são enviados para o INFARMED a listagem de todos os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos dispensados, bem como a digitalização das receitas manuais (13). Como este tipo de medicamentos só pode ser dispensado por farmacêuticos, apenas dei apoio à sua dispensa. De entre os medicamentos dispensados, pude acompanhar com mais frequência a dispensa e aconselhamento de Tapentadol e Metilfenidato.

## **7. Automedicação**

A automedicação consiste na utilização de MNSRM de forma responsável e com aconselhamento por parte de um profissional de saúde, para o alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade (16). As situações passíveis de automedicação estão definidas no Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, para além de existir também uma lista de medicamentos com dispensa exclusiva na farmácia comunitária definida pelo INFARMED (16). Neste contexto, é importante salientar a importância da promoção do uso responsável do medicamento, do aconselhamento farmacêutico e da sensibilização para a procura por uma consulta médica, cajo não haja melhoria ou agravamento dos sintomas apresentados.

Durante o meu período de estágio, esta talvez tenha sido a área na qual me senti mais insegura, uma vez que após a interpretação dos sinais e sintomas dos utentes, o facto de existirem variados MNSRM para a mesma indicação, deixava-me reticente sobre qual seria o mais adequado a aconselhar. Ainda assim, essas dúvidas foram-se dissipando ao longo do estágio devido às explicações e aconselhamentos das farmacêuticas da FA. Pude constatar que no que diz respeito a MNSRM muitos dos utentes chegavam à farmácia já com uma ideia do produto que queriam para o seu problema, não procurando aconselhamento. Acredito que este fenómeno se deva à ampla disseminação de informação sobre este tipo de medicamentos na internet e à confiança que vão adquirindo após a primeira toma desse medicamento. Ainda assim, antes de qualquer dispensa as

colaboradoras da FA, incluindo eu, procuramos perceber para qual indicação os utentes querem certo medicamento, percebendo se existe a necessidade de aconselhar outro produto ou medida não farmacológica.

Como já referido anteriormente, o meu estágio decorreu no inverno, período de maior pico de gripe e constipação. Nesta realidade, a procura por MNSRM eram essencialmente para sintomas gripais, como tosse (produtiva ou seca), dor de garganta, dor de cabeça, febre, dores musculares, entre outros. Nestes casos, procurei sempre identificar os sintomas e a duração dos mesmos, tentando perceber a sua gravidade e identificação de situações necessárias de acompanhamento médico.

Muitas vezes a procura passava por medicamentos dirigidos aos sintomas gripais como são o caso do Griponal® e o Ilvico®. Neste momento, alertava o utente para a não utilização de paracetamol em conjunto com estes medicamentos, uma vez que muitos deles apresentam já paracetamol na sua composição, o que levaria a uma sobredosagem. Foram também muitos os casos de utentes que procuravam aconselhamento para a tosse. Nestes casos, procurei sempre perceber que tipo de tosse o utente apresentava e se eventualmente era diabético, pois estas informações eram fundamentais para a escolha do MNSRM ou dispositivo médico a aconselhar. Nestes casos acabava-se por se recorrer a xaropes, com indicação para expetoração com agentes mucolíticos ou apenas para garganta seca/irritada. No entanto, para utentes com tosse produtiva que procuravam outra forma farmacêutica, era sugerido a utilização de acetilcisteína em comprimidos efervescentes. Além de MNSRM eram sempre sugeridas medidas não farmacológicas.

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

### **8.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene**

A área da dermofarmácia, cosmética e higiene é uma área de constante evolução, na medida em que tenta cada vez mais colmatar as necessidades e exigências da população. Consiste num produto cosmético e de higiene corporal “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 aspeto e ou proteger ou os manter em bom estado e ou de corrigir os odores corporais” (17).

Como referido anteriormente, a FA possui uma vasta gama de produtos cosméticos e de higiene íntima, oral e capilar, nomeadamente Nuxe®, Caudalie®, Vichy®, Eucerin®,

Avéne®, Barral®, Klorane®, Elgydium, Kukident®, Vitis®, Eludril ®, Arthrodont®, entre outras. Desta forma, o farmacêutico deve estar familiarizado dos produtos e gamas existentes na sua farmácia com vista a satisfazer as necessidades dos utentes.

Confesso que no início foi complicado o aconselhamento destes produtos uma vez que desconhecia as particularidades das gamas existentes na FA. Considero ainda assim que consegui após análise dos produtos e com a ajuda das farmacêuticas ficar mais por dentro das indicações de cada produto e gama. Constatei que os produtos cosméticos com maior procura foram protetores solares e cremes hidratantes anti-machas e antienvelhecimento. No aconselhamento de protetores solares foi sempre reforçado o modo correto de aplicação e também a facto de que estes devem ser reaplicados durante o dia. Ao nível da higiene oral os colutórios e pastas fixadoras eram os mais procurados.

## **8.2 Produtos dietéticos para alimentação especial**

Os produtos dietéticos para alimentação especial destinam-se a satisfazer as necessidades nutricionais de certas populações. As ocasiões que levam à necessidade de recorrer a este tipo de produtos são por exemplo capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabolitos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares e, para isto estes são sujeitos a processamentos ou formulações especiais. É também importante a supervisão médica destes produtos e eventual prescrição médica (18). Na FA contactei com o suplemento nutricional oral hipercalórico e hiperproteico Fortimel®, indicado para estados de malnutrição. Este tipo de produtos era procurado sobretudo pela população idosa.

## **8.3 Produtos dietéticos infantis**

Estes produtos enquadram-se nos “alimentos para grupos específicos”, nomeadamente as fórmulas para lactentes, alimentos para bebés, fórmulas de transição e os alimentos transformados à base de cereais (20). Os produtos dietéticos infantis têm por objetivo satisfazer as necessidades nutricionais durante o desenvolvimento desta população tão particular. A FA apresenta algumas alternativas de leite infantil. Infelizmente pude ter pouco contacto com estes produtos uma vez que apenas observei a dispensa de um leite infantil que teve de ser encomendado.

## **8.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais**

A fitoterapia compreende a utilização de medicamentos à base de plantas. Estes medicamentos têm na sua composição uma ou mais substâncias ativas derivadas de

plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas (5). Estes produtos devem também ser tomados com cautela, uma vez que não são isentos de causar efeitos adversos ou de interagir com o efeito de determinados medicamentos (20).

Na FA existem produtos fitoterápicos para variadas indicações. Pode dispensar produtos da marca Vitaceutics® que possui diversas gamas deste tipo de produtos, tais como a gama *Good Lax* para a regulação do trânsito intestinal e digestão (produtos com cáscara sagrada, sene, dente-de-leão, funcho, alcaravia, entre outros), *Plantacalm* para o normal funcionamento do sistema nervoso e função psicológica (valeriana, passiflora, lúpulo), *PlantaGutt* para a manutenção da função hepática (alcachofra, cardo mariano, borututu) e *PlantaLipid* para a hipercolesterolemia (arroz vermelho fermentado).

Os suplementos alimentares destinam-se a complementar ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes de nutrientes ou substâncias com efeito nutricional ou fisiológico. Estes devem ser tomados em quantidade reduzida (21). A procura destes produtos recaía sobretudo em multivitamínicos (Centrum®, Viterra®, Supradyn®, Tonosol®) e suplementos para os músculos, ossos e articulações (Magnesium-OK®, Cartilon®, Artrozen®). Durante o atendimento pude também, com a devida supervisão, aconselhar um suplemento indicado para o fortalecimento e crescimento do cabelo e unhas.

## **8.5 Medicamentos de uso Veterinário**

Não tendo escolhido a Unidade Curricular de Medicamento de uso Veterinário durante o MICEF, foi durante o estágio na FA que pude adquirir a maioria do conhecimento acerca deste tipo de medicamentos. Desta forma, antes de começar a fazer atendimento ao público fui esclarecida pelas farmacêuticas da equipa sobre a composição, indicação e posologia de cada produto existente na farmácia.

Pude observar dispensa de desparasitantes internos e externos para cães e gatos (Cazitel®, Tenil Vet®, Eliminall®, Frontline®). Percebi que para este tipo de produtos é sempre necessário ter em consideração o peso do animal e também a preferência do utente pelo modo de aplicação (pipetas, coleira ou pó). Durante um atendimento tive a oportunidade de dispensar Eliminall® pipetas (fipronil) para desparasitação externa de um cão com 6 kg, tendo também alertado para que no momento de aplicação se deva desviar bem o pêlo do animal e que a aplicação deve ser feita na linha dorsal entre as escápulas. Além destes, observei também a dispensa de pílula de cadelas (Piludog®) e pílula de gatas (Pilucat®), tendo compreendido a sua posologia na prevenção do cio.

## **8.6 Dispositivos Médicos**

Os dispositivos médicos traduzem-se em um vasto conjunto de produtos e tecnologias que, pelo seu fabricante, se destinam a prevenir, diagnosticar, ou tratar uma doença humana. No entanto, estes distinguem-se dos medicamentos, pois não devem atingir os seus fins através de ações farmacológicas, metabólicas e imunológicas (22).

Durante o estágio pude ter contacto com diversos dispositivos médicos verificando que era regular a dispensa dos seguintes: meias de compressão, pé elástico, joalheira elástica, pulso elástico, canadianas, lancetas, tiras para determinação de glicémia, termómetros, testes de gravidez, preservativos, xaropes (Grintuss® e Bisolnatural® 2 em 1) e material de penso.

## **9. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia**

A farmácia comunitária para além da dispensa de medicamentos e produtos de saúde é também um espaço de acompanhamento farmacoterapêutico, de prevenção e promoção da saúde. A FA tem disponível diversos serviços como a medição da pressão arterial, determinação da glicémia, colesterol total, triglicérides, ácido úrico, administração de injetáveis e preparação individualizada da medicação.

A determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos na farmácia permite a medição de indicadores do estado de saúde do utente, o que facilita o acompanhamento farmacoterapêutico por parte do farmacêutico no que diz respeito à efetividade e segurança dos medicamentos. Além disto, permite sensibilizar o utente para alterações de comportamento para melhorar a sua saúde (23, 24).

Durante todo o período de estágio tive a oportunidade de realizar a determinação da glicémia e colesterol total e também a medição da pressão arterial.

A determinação dos parâmetros bioquímicos era auxiliada pelo dispositivo CR3000 RCH, que consiste num instrumento de autoanálise através de pequenas quantidades de sangue capilar (25). Este dispositivo fornece um papel com os valores obtidos que os utentes podem guardar para acompanhamento dos valores. Muitos dos utentes da FA optavam por fazer a medição da glicémia e colesterol total juntamente, uma vez que muitos dos utentes possuem ambas as patologias e, os utentes que não as possuem gostam de controlar estes parâmetros. Quase diariamente pude fazer esta determinação, pondo em prática as competências práticas adquiridas nas aulas, bem como os conhecimentos teóricos. Desta forma, quando detetava valores alterados sensibilizava os utentes para a prática regular de exercício físico, para uma alimentação saudável e equilibrada, para a adesão à terapêutica, pois alguns dos utentes relatavam que não tomavam a medicação

diariamente e, quando necessário o encaminhamento médico para avaliação ou reavaliação da situação do utente.

Relativamente à medição da pressão arterial, esta era feita por um tensiómetro automático e registava-se os valores numa folha de registo que alguns utentes levavam ou num cartão fornecido pela farmácia. O caso mais grave que pude presenciar tratava-se de um senhor que chegou à farmácia procurando algum produto para um derrame ocular que apresentava, sendo imediatamente questionado se apresentava também dor de cabeça ou tonturas. Revelou que não apresentava nenhum dos sintomas, mas foi posteriormente aconselhado a medir a tensão arterial. A medição revelou valores de 180 mmHg e 101 mmHg, e tendo em consideração estes valores foi-lhe recomendado a ida às urgências hospitalares.

A PIM é um serviço que se destina a utentes muitas vezes polimedicados que têm dificuldades na gestão da própria medicação ou que apresentam regimes terapêuticos complexos (25). A FA presta este serviço a um lar e a dois utentes que requisitaram o serviço. A preparação é feita seguindo o esquema terapêutico de cada utente, colocando-se os medicamentos nos compartimentos divididos em colunas onde está identificado o momento de administração (jejum, pequeno-almoço, almoço, lanche, jantar, deitar). Esta preparação é feita para uma semana de tratamento. Cada PIM é selado manualmente e contém a identificação do utente, da farmácia, da farmacêutica que a preparou e o período a que se destina. Durante o estágio auxiliiei as farmacêuticas afetas a esta tarefa.

No que diz respeito à administração de injetáveis, durante o estágio pude acompanhar a campanha de vacinação Gripe e Covid-19, tendo observado a administração, a marcação da vacinação na plataforma da ANF, a consulta ao histórico de vacinação dos utentes através do “E-Vacinas” disponível no Sifarma, bem como o seu registo. No registo da vacinação é necessário o registo de diversos dados, como os dados do doente, do farmacêutico que administra, dados do produto e dados da administração, como data e hora e local anatómico.

## **10. Preparação de medicamentos manipulados e preparações extemporâneas**

Um medicamento manipulado designa-se por “qualquer forma magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade um farmacêutico” (26).

Apesar de a procura por preparação de medicamentos manipulados na FA seja pouco frequente, durante o estágio pude colaborar na preparação de um preparado oficial de 30 ml de uma solução de ácido bórico e peróxido de hidrogénio para aplicação auricular. A

preparação realizou-se no laboratório devidamente climatizado e preparado com os materiais de laboratório e matérias-primas necessárias, respeitando as boas práticas de manipulação. Pude também auxiliar o preenchimento da Ficha de Preparação que inclui registo das preparações efetuadas, número de lote, substâncias utilizadas e respetivo lote, modo de preparação, controlo da qualidade, prazos de utilização e condições de conservação e, também o cálculo do preço de venda ao público.

No que diz respeito às preparações extemporâneas, durante os atendimentos surgiram ocasiões nas quais foi necessário fazer a preparação previa à utilização, devido às características de estabilidade do medicamento. Habitualmente, surgiam prescrições de antibióticos para uso pediátrico, como é o caso do Clamoxyl®. Este apresenta-se na forma de pó sendo a sua reconstituição feita com água purificada.

## **11. Contabilidade e Gestão – Conferência de receituário e faturação**

A correta conferência do receituário e faturação é uma tarefa que requer rigor, uma vez que desta forma a farmácia recebe o valor da comparticipação dos medicamentos dispensados. Assim, sempre que surge uma receita manual e/ou receita eletrónica materializada, estas devem ser cuidadosamente verificadas para não surgir nenhum erro no momento do processamento das mesmas.

No final do mês, todas as receitas são novamente verificadas pela farmacêutica responsável por esta tarefa e, segue-se a organização por organismo de comparticipação, número de lote e número da receita, sendo que cada lote contém no máximo 30 receitas. Fechados os lotes são emitidos os Verbetes de Identificação de lotes, que devem ser assinados e carimbados, a relação resumo de lotes e as faturas.

Caso a comparticipação seja feita pelo SNS, as receitas são enviadas pelos CTT para o Centro de Conferência de Faturas na Maia até dia 10 de cada mês. No caso das receitas comparticipadas por outras entidades que não o SNS, estas são enviadas para a ANF.

Durante o estágio percebi como ocorre o processamento do receituário, desde a verificação das receitas no momento da dispensa, à organização e fecho dos lotes e posterior envio dos documentos.

## 12. Análise SWOT da FA

<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Equipa dinâmica, unida e experiente.</li><li>• Boa organização da farmácia e distribuição de tarefas.</li><li>• Boa localização da farmácia.</li><li>• Rapidez na resolução dos problemas por parte da equipa.</li><li>• Disponibilidade de toda a equipa para ensinar.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Falta de uma divisão específica para a receção de encomendas, de forma a permitir uma maior concentração no trabalho.</li></ul>
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Inclusão de novos serviços, como por exemplo a consulta do pé diabético.</li><li>• Promoção de campanhas de literacia em saúde, promoção de estilo de vida saudáveis e prevenção de doenças.</li><li>• Formações para estimular a equipa.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rutura de stock de diversos medicamentos (ex. Ozempic e Trulicity), que dificulta o atendimento e a satisfação dos utentes.</li></ul>

## 13. Conclusão

Concluído o estágio na FA, compreendi o quão fundamental este estágio foi para mim a nível pessoal como a nível profissional. Apliquei e consolidei os conhecimentos adquiridos durante 5 anos, mas também adquiri novos conhecimentos e experiências práticas.

Neste estágio foi-me mostrada a realidade do farmacêutico comunitário, as suas tarefas e funções, bem como a realidade do dia-a-dia de uma Farmácia Comunitária.

A FA é frequentada sobretudo por uma população idosa que procura seguimento das suas patologias crónicas. Pude compreender que neste sentido, a farmácia comunitária é uma

porta de entrada para os cuidados de saúde e que os farmacêuticos são profissionais que transmitem a confiança que os utentes procuram para as suas questões e dúvidas.

Destaco também o desafio que foi para mim o atendimento dos utentes, devido à minha inexperiência e pela diversidade de personalidades que pude contactar, mas ainda assim considero que evoluí a minha capacidade de comunicação e à-vontade perante os utentes.

Por fim, agradeço à minha orientadora de estágio, Dra. Margarida Santos e, a toda a equipa da Farmácia Augusta pela receção, apoio e disponibilidade na transmissão dos seus conhecimentos e do valor do farmacêutico comunitário.

## 14. Referências

1. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária. [acedido a 26/02/2024] Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
2. Ordem dos Farmacêuticos. Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos. Boas Práticas Farmácia Comunitária. 2015;1-9.
3. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto. Diário da República Portuguesa, 2007.
4. Ministério Da Saúde. Decreto-Lei nº 171/2012 de 1 de agosto. Diário da República Portuguesa, 2012
5. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº176/2006 de 30 de agosto.
6. INFARMED. Circular. Informativa Nº 019/CD/100.20.200. INFARMED Jan 15, 2015
7. INFARMED, APIFARMA, GROQUIFAR, ADIFA, ANF, AFP. Protocolo de Colaboração - Via Verde do Medicamento. Apifarma [Internet]. 2015; Disponível em: <https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2021/03/INFARMED-Protocolo-Via-Verde-Medicamento.pdf>
8. DRE. PRESIDÊNCIA DO CONSELHO DE MINISTROS. Resolução do Conselho de Ministros 27/2021. Diário da República - I Série-B. 2021;(27):5-13.
9. Nacional A. Santos Ivo. 2024;3-4.
10. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n. o 97/ 2015 de 1 de junho (Versão Consolidada). Diário da República Portuguesa. 2015
11. Diário da República Portuguesa. Diário da República: 2 série, no 244 (2021) - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos Regulamento n. 1015/2021. Diário da República
12. Ordem dos Farmacêuticos. Boas práticas de farmácia comunitária: Norma específica sobre o uso responsável do medicamento. Norma específica sobre o uso responsável do Medicam [Internet]. 2018;1-16. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c\\_n009\\_00\\_normas\\_especiificas\\_sobre\\_o\\_uso\\_responsayvel\\_do\\_medicamento\\_20306560945afd9cdbf1of3.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c_n009_00_normas_especiificas_sobre_o_uso_responsayvel_do_medicamento_20306560945afd9cdbf1of3.pdf)
13. Infarmed. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Ministério da Saúde. 2019;(Dci):1-42.
14. Ordem dos Farmacêuticos. Norma específica sobre dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Boas Práticas Farmácia Comunitária. 2018;1-13.
15. Ministério da Saúde. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Diário da República nº 144/2015, Série I. 2015;15.
16. Ministério da Saúde. Despacho n.º 17690/2007. D da Repub. 2007;10-2
17. INFARMED. Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de Setembro. Legis Farm Compil [Internet]. 1998;4960-5. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/decreto\\_lei\\_20296-98.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/decreto_lei_20296-98.pdf)

18. Ministério da Saúde, Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de Novembro de 2008. 2008
19. Parlamento Europeu e Conselho Europeu. Regulamento (UE) n.º 609/2013, de 12 de junho de 2013. J Of da União Eur. 2013;L 181:35–56.
20. Ordem dos Farmacêuticos. Suplementos alimentares e produtos à base de plantas - O que devo saber? [acedido a 16/03/2024] Disponível em : <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/suplementos-alimentares-e-produtos-a-base-de-plantas-o-que-devo-saber/>
21. *Ministério da Agricultura e do Mar. Decreto-Lei n.º 118/2015.* Diário da República. 2015;1º série(N.º120):1346–71.
22. INFARMED. Dispositivos Médicos [acedido a 20/03/2024] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos>
23. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). Ordem dos Farm [Internet]. 2009;3ªEdição:53. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas\\_praticas\\_farmaceuticas\\_para\\_a\\_farmacia\\_comunitaria\\_2009\\_20853220715ab14785a01e8.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf)
24. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas De Farmácia Comunitária. Norma - Norma específica sobre Educ para a saúde [Internet]. 2018;1–7. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c\\_n007\\_00\\_norma\\_especifica\\_sobre\\_educacyayo\\_para\\_a\\_sauyde\\_14007590895afd9cc611879.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c_n007_00_norma_especifica_sobre_educacyayo_para_a_sauyde_14007590895afd9cc611879.pdf)
25. Ordem dos Farmacêuticos. Preparação Individualizada de Medicação. Norma Geral [Internet]. 2018;9–10. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/servicos/qualidade/referenciais-da-qualidade/farmacia-comunitaria/>
26. NFARMED IP-GJ e C. Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados. Legis Farm Compil. 2004;129(Portaria n.º 594/2004, 2 de Junho):3441–5.
27. Quem Somos. VALORMED [acedido a 21/03/2024] Disponível em: <https://valormed.pt/quem-somos/>

# Apêndices

Tabela 14 – Análise multivariada das C/D da VEN.

	Variável Dependente	Efeitos Fixos	Estimativa dos Efeitos Fixos Significativos  B(95%CI)	Efeitos Random	Estimativa dos Efeitos Random (estimativa de parâmetros de covariância)  B(95%CI)	Critérios de "Goodness of Fit"	
						Akaike's Information Criterion (AIC)	Schwar's Bayesian Criterion (BIC)
<b>Modelo 1</b>	Log C/D fármaco	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.086 (0.038; 0.103)	81.328	85.028
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	CYP2D6 PM – 0.767 (0.081; 1.453) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>				
		Fenótipo CYP2C19 (PM, IM, EM, UM)	CYP2C19 PM- 1.004 (0.080; 1.927) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>				
		Fenótipo CYP2C9 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				

<b>Modelo 1.1</b>	Log C/D fármaco	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.092 (0.042; 0.201)	85.978	89.802
		Fenótipo CYP2D6 R (PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Fenótipo CYP2C19 R (PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Fenótipo CYP2C9 R (PM +IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 1.2</b>	Log C/D fármaco	Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	CYP2D6 PM – 0.784 (0.104; 1.463) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>	Identificação do Sujeito	0.103 (0.048; 0.219)	89.301	93.279
		Fenótipo CYP2C19 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Fenótipo CYP2C9 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 1.3</b>	Log C/D fármaco	Fenótipo CYP2D6 R(PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.105 (0.050; 0.218)	91.871	95.957

		Fenótipo CYP2C19 R (PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Fenótipo CYP2C9 R (PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 1.4</b>	Log C/D fármaco	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.091 (0.042; 0.196)	81.926	85.829
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	CYP2D6 PM -0,687 (0,001; 1,373) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>				
<b>Modelo 2</b>	Log C/D fármaco	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.093(0.042; 0.207)	84.592	88.334
		Fenótipo CYP2D6(PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Haplótipo TTT	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Genótipo ABCB1 rs2032588	Inclui o o <sup>a)</sup>				

<b>Modelo 3</b>	Log C/D fármaco	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	CHUC = -0.549(-1.073; -0.025) <sup>c)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>	Identificação do Sujeito	0.090 (0.041; 0.199)	82.989	86.773
		Fenótipo CYP2D6(PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		DPI CYP2D6	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		DPI CYP2C19	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		DPI CYP2C9	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 4</b>	Log C/D fármaco	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.083(0.038; 0.181)	78.802	82.626
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	CYP2D6 PM = 0.862 (0.193; 1.530) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – positivo <sup>1)</sup>				
		Nº total de fármacos * (Monoterapia; 2-4 fármacos; > 4 fármacos)	Nº fármacos 2-4 = -0.329 ( -0.579; -0.078) <sup>d)</sup> Pairwise Comparison – positivo <sup>1)</sup>				
<b>Modelo 5</b>	Log C/D fármaco	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.093 (0.042; 0.203)	82.992	86.816

		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Faixa Etária (jovens, adultos, idosos)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 5.1</b>	Log C/D fármaco	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.094 (0.042; 0.203)	84.052	87.835
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	CYP2D6 PM = 0.713 (0.003; 1.423) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>				
		Idade (20-35; 36-50; 51- 64; >=65)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 6</b>	Log C/D fármaco	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.091 (0.042;0.197)	83.030	86.894
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	CYP2D6 PM = 0.687 (0.001; 1.373) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>				
		Gênero (Masculino, feminino)	Inclui o o <sup>a)</sup>				

- a) Intervalo de confiança para o parâmetro estimado inclui o o e, portanto, o parâmetro não foi considerado como estatisticamente significativo.  
b) Grupo Referência: metabolizadores ultrarrápidos.  
c) Referência da variável: Centro Clínico TOP.

d) Referência da variável: n° de fármacos > 4 fármacos.

1) Pairwise Comparisons das médias marginais estimadas entre as diferentes categorias dos fenótipos vs metabolizadores extensivos.

\*Foi testada a variável numérica

**Tabela 15 – Análise multivariada das C/D da ODV.**

	Variável Dependente	Efeitos Fixos	Estimativa dos Efeitos Fixos Significativos  B(95%CI)	Efeitos Random	Estimativa dos Efeitos Random (estimativa de parâmetros de covariância)  B(95%CI)	Critérios de "Goodness of Fit"	
						Akaike's Information Criterion (AIC)	Schwar's Bayesian Criterion (BIC)
<b>Modelo 1</b>	Log C/D metabolito	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	COND= -0.611(-0.838; -0.022) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison - negativo CHUC= -0.430 (-1.064; -0.158) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>	Identificação do Sujeito	0.063 (0.029; 0.139)	69.945	73.769
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Fenótipo CYP2C19 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				

		Fenótipo CYP2C9 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 1.1</b>	Log C/D metabolito	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	COND= -0.628 (- 1,060; -0.196) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison - negativo CHUC= -0.439 (- 0.840; -0.038) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>	Identificação do Sujeito	0.062(0.029;0.133)	68.991	72.932
		Fenótipo CYP2D6 R (PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Fenótipo CYP2C19 R (PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Fenótipo CYP2C9 R (PM +IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 1.2</b>	Log C/D metabolito	Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.069 (0.033; 0.143)	70.293	74.380
		Fenótipo CYP2C19 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Fenótipo CYP2C9	Inclui o o <sup>a)</sup>				

		(PM, IM, EM, UM)					
<b>Modelo 1.3</b>	Log C/D metabolito	Fenótipo CYP2D6 R(PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.068 (0.033;0.140)	70.158	74.347
		Fenótipo CYP2C19 R (PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Fenótipo CYP2C9 R (PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 1.4</b>	Log C/D metabolito	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	COND= -0.603 (- 1.026; -0.180) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison - positivo CHUC= -0.442 (- 0.833; -0.051) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>	Identificação do Sujeito	0.059 (0.028; 0.126)	62.541	66.556
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 2</b>	Log C/D metabolito	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	COND = -0.593 (- 1.023; -0.162) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup> CHUC= -0.446 (- 0.853; -0.040) <sup>b)</sup> Pairwise	Identificação do Sujeito	0.061 (0.028; 0.132)	66.815	70.678

			Comparison – negativo <sup>1)</sup>				
		Fenótipo CYP2D6(PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Haplótipo TTT	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Genótipo ABCB1 rs2032588	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 3</b>	Log C/D metabolito	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	COND = -0.650 (-1.087; -0.213) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – positivo <sup>1)</sup>	Identificação do Sujeito	0.060 (0.028; 0.129)	65.302	69.205
		Fenótipo CYP2D6(PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		DPI CYP2D6	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		DPI CYP2C19	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		DPI CYP2C9	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 4</b>	Log C/D metabolito	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	COND= -0.529 (-0.973; -0.085) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>	Identificação do Sujeito	0.060 (0.028; 0.129)	65.554	69.495

		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Nº total de fármacos * (Monoterapia; 2-4 fármacos; > 4 fármacos)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 5</b>	Log C/D metabolito	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.054 (0.025; 0.116)	58.189	62.129
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Faixa Etária (jovens, adultos, idosos)	Adultos = -0.49 (-0.441; -0.058) <sup>c)</sup> Pairwise Comparison – positivo <sup>1)</sup>				
<b>Modelo 5.1</b>	Log C/D metabolito	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	CHCB=-0.448 (-0.784; -0.113) <sup>b)</sup> CHUC=-0.618 (-0.984; -0.251) <sup>b)</sup> COND=-0.799 (-1.181; -0.417) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – positivo <sup>1)</sup> COV=-0.404 (-0.765; -0.044) FUND=-0.480 (-0.949; -0.011) <sup>b)</sup> RIB=-0.495 (-0.886; -0.105) <sup>b)</sup>	Identificação do Sujeito	0.038 (0.017; 0.081)	41.884	45.786

		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Idade (20-35; 36-50; 51-64; >=65)	20-35=-0.978 (-1.340; -0.615) Pairwise Comparisons – positivo <sup>1)</sup>				
<b>Modelo 6</b>	Log C/D metabolito	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	CHUC = -0.439(-0.832; -0.046) <sup>b)</sup> COND = -0.604 (-1.029; -0.179) <sup>b)</sup> Pairwise Comparisons – positive <sup>1)</sup>	Identificação do Sujeito	0.060 (0.028; 0.128)	64.651	68.629
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Género (Masculino, feminino)	Inclui o o <sup>a)</sup>				

a) Intervalo de confiança para o parâmetro estimado inclui o o e, portanto, o parâmetro não foi considerado como estatisticamente significativo.

b) Referência da variável: Centro Clínico TOP.

c) Referência da variável: n<sup>o</sup> de fármacos > 4 fármacos.

1) Pairwise Comparisons das médias marginais estimadas entre as diferentes categorias dos fenótipos vs metabolizadores extensivos.

\* Foi testada a variável numérica

**Tabela 16 – Análise multivariada das C/D da VEN+ODV**

	Variável Dependente	Efeitos Fixos	Estimativa dos Efeitos Fixos Significativos  B(95%CI)	Efeitos Random	Estimativa dos Efeitos Random (estimativa de parâmetros de covariância)  B(95%CI)	Critérios de "Goodness of Fit"	
						Akaike's Information Criterion (AIC)	Schwar's Bayesian Criterion (BIC)
<b>Modelo 1</b>	Log C/D Cf+Cm (porção ativa)	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	COND= -0.619 (-1.117; -0.120) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>	Identificação do Sujeito	0.077 (0.035; 0.168)	79.478	83.302
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Fenótipo CYP2C19 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Fenótipo CYP2C9 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 1.1</b>	Log C/D Cf+Cm (porção ativa)	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	COND = -0.522 (-1.002; -0.042) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>	Identificação do Sujeito	0.076 (0.036; 0.164)	80.148	84.089

		Fenótipo CYP2D6 R (PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Fenótipo CYP2C19 R (PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Fenótipo CYP2C9 R (PM +IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 1.2</b>	Log C/D Cf+Cm (porção ativa)	Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.084(0.040; 0.175)	77.702	85.788
		Fenótipo CYP2C19 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Fenótipo CYP2C9 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 1.3</b>	Log C/D Cf+Cm (porção ativa)	Fenótipo CYP2D6 R(PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.081 (0.040; 0.166)	80.428	84.616
		Fenótipo CYP2C19 R (PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				

		Fenótipo CYP2C9 R (PM+IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 1.4</b>	Log C/D Cf+Cm (porção ativa)	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	COND = -0.551 ( - 1.019; -0.83) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>	Identificação do Sujeito	0.073 (0.035; 0.154)	73.743	77.758
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 2</b>	Log C/D Cf+Cm (porção ativa)	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	COND = -0.533 ( - 1.008; -0.058) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>	Identificação do Sujeito	0.074 (0.034; 0.160)	76.881	80.745
		Fenótipo CYP2D6(PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Haplótipo TTT	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Genótipo ABCB1 rs2032588	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 3</b>	Log C/D Cf+Cm (porção ativa)	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	COND= -0.626 ( - 1.109; -0.144) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup> CHUC= -0.506 ( - 0.973; -0.039) <sup>b)</sup>	Identificação do Sujeito	0.073 (0.034; 0.157)	75.657	79.559

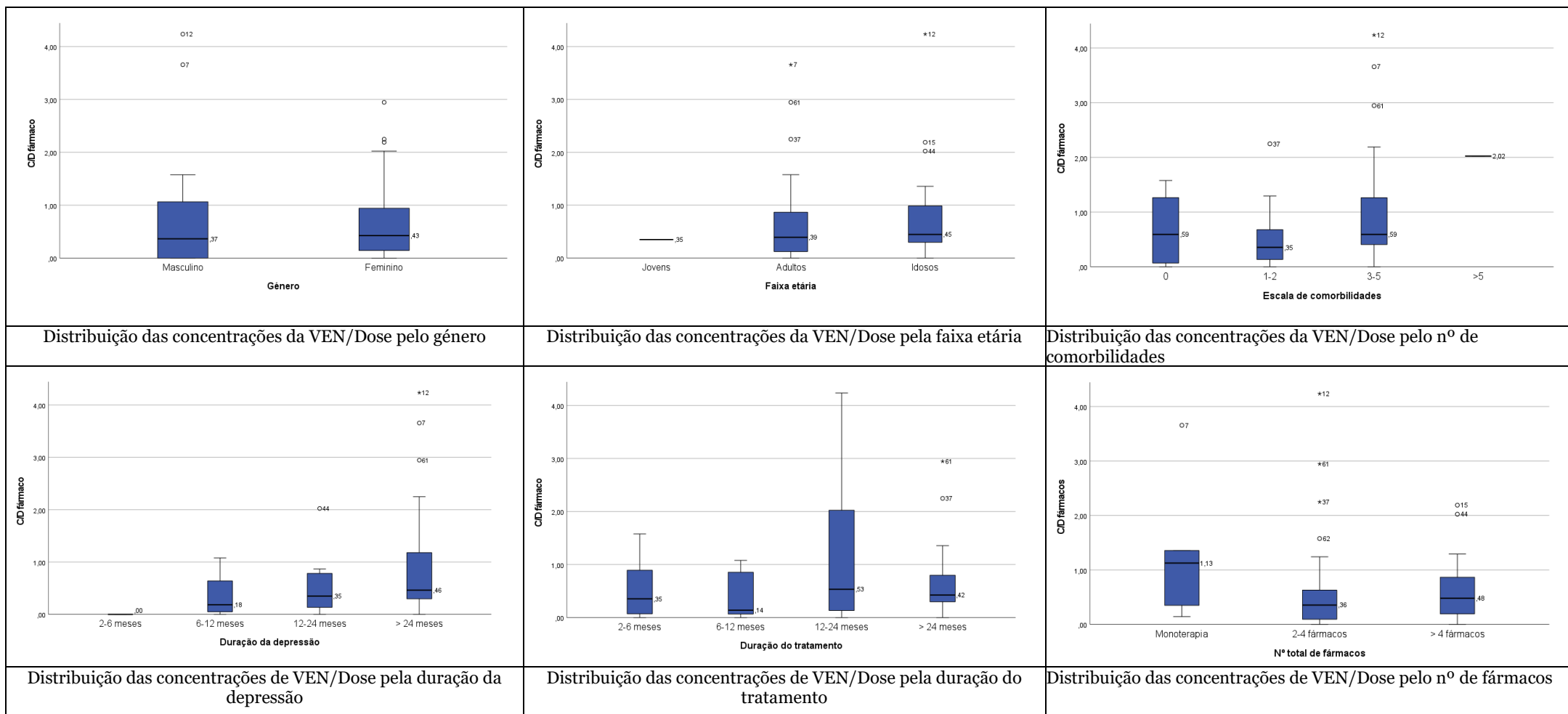
			Pairwise Comparison - negativo <sup>1)</sup>				
		Fenótipo CYP2D6(PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		DPI CYP2D6	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		DPI CYP2C19	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		DPI CYP2C9	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 4</b>	Log C/D Cf+Cm (porção ativa)	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.074 (0.035; 0.158)	76.521	80.461
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Nº total de fármacos * (Monoterapia; 2-4 fármacos; > 4 fármacos)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 5</b>	Log C/D Cf+Cm (porção ativa)	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	Inclui o o <sup>a)</sup>	Identificação do Sujeito	0.070 (0.033; 0.150)	71.850	75.791
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				

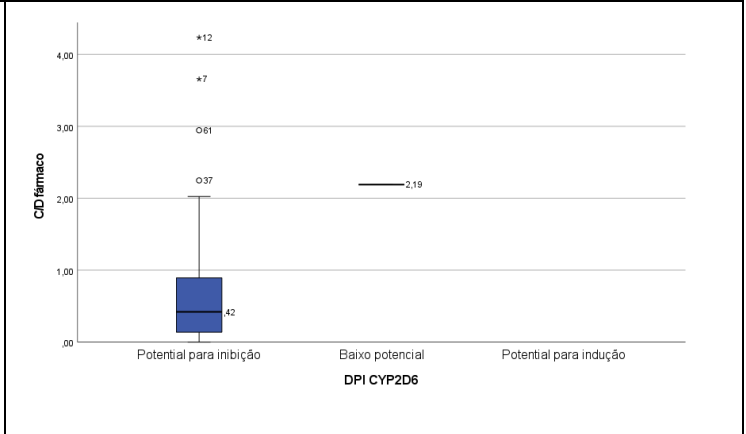
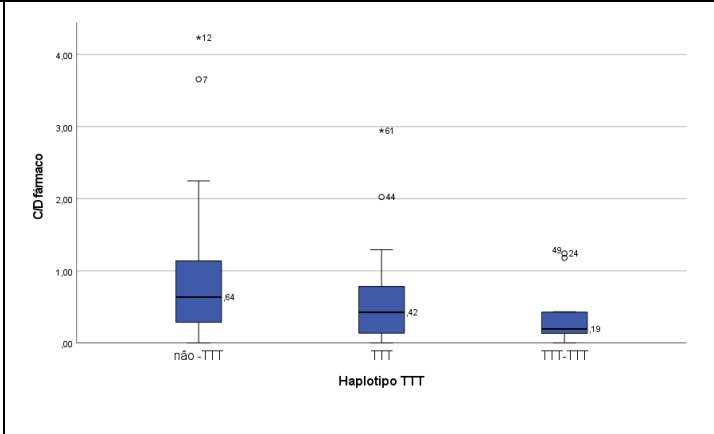
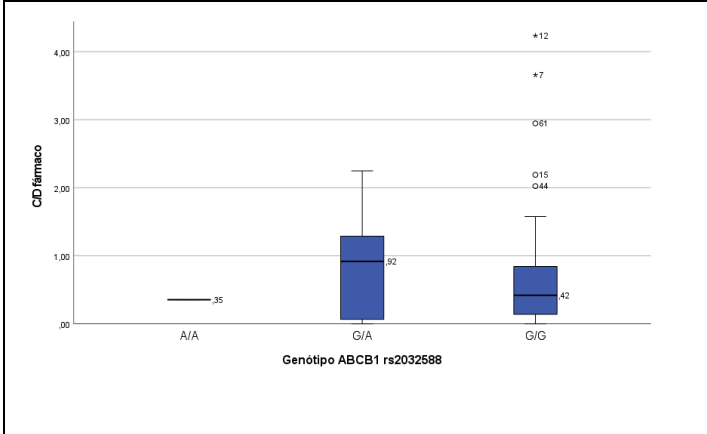
		Faixa Etária (jovens, adultos, idosos)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
<b>Modelo 5.1</b>	Log C/D Cf+Cm (porção ativa)	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	CHUC= -0.642 (-1.042; -0.242) <sup>b)</sup> Pairwise Comparisons – negativo <sup>1)</sup> COND=-0.791 (-1.208; -0.373) <sup>b)</sup> Pairwise Comparisons – positivo <sup>1)</sup> COV= - 0.446 (-0.839;-0.053) <sup>b)</sup> Pairwise Comparisons – negativo <sup>1)</sup>	Identificação do Sujeito	0.045 (0.021;0.097)	50.968	54.870
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
		Idade (20-35; 36-50; 51-64; >=65)	20-35= -1.157 (-1.553; -0.761) Pairwise Comparison – positivo <sup>1)</sup>				
<b>Modelo 6</b>	Log C/D Cf+Cm (porção ativa)	Centro Clínico (COND, RIB, CHCB, CEL, CHUC, COV, FUND, TOP)	COND = -0.552 (-1.021; -0.082) <sup>b)</sup> Pairwise Comparison – negativo <sup>1)</sup>	Identificação do Sujeito	0,073 (0,034; 0,156)	75.500	79.279
		Fenótipo CYP2D6 (PM, IM, EM, UM)	Inclui o o <sup>a)</sup>				

		Género (Masculino, feminino)	Inclui o o <sup>a)</sup>				
--	--	------------------------------	--------------------------	--	--	--	--

- a) O Intervalo de confiança para o parâmetro estimado inclui o o e, portanto, o parâmetro não foi considerado como estatisticamente significativo.
- b) Referência da variável: o Centro Clínico TOP.
- 1) Pairwise Comparisons das médias marginais estimadas entre as diferentes categorias dos fenótipos vs metabolizadores extensivos

**Figura 14 – Análise multivariada da C/D da VEN.**

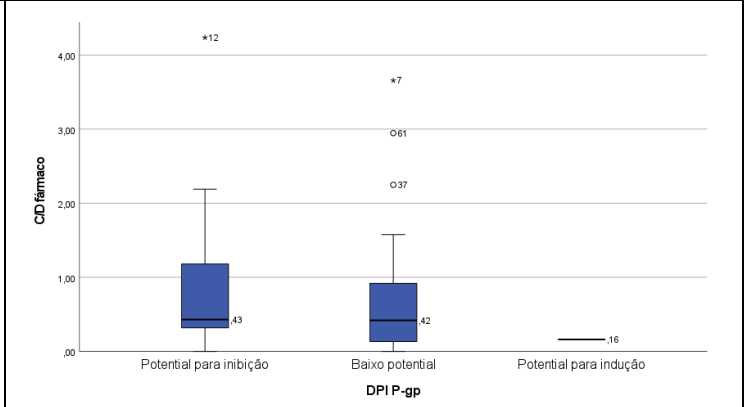
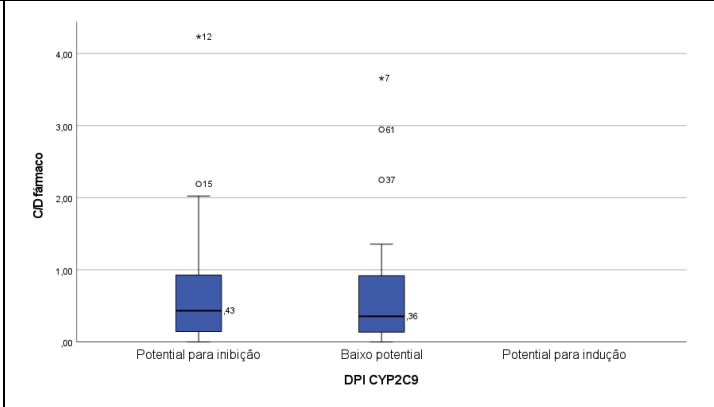
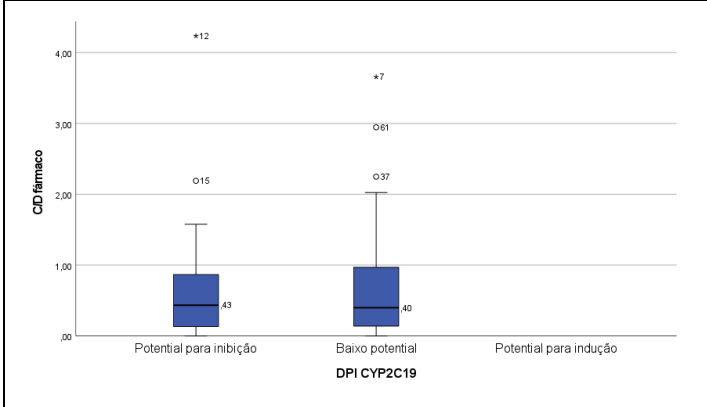




Distribuição das concentrações da VEN/Dose pelo genótipo ABCB1 rs2032588

Distribuição das concentrações da VEN/Dose pelo Haplótipo TTT

Distribuição das concentrações da VEN/Dose pelo DPI da CYP2D6

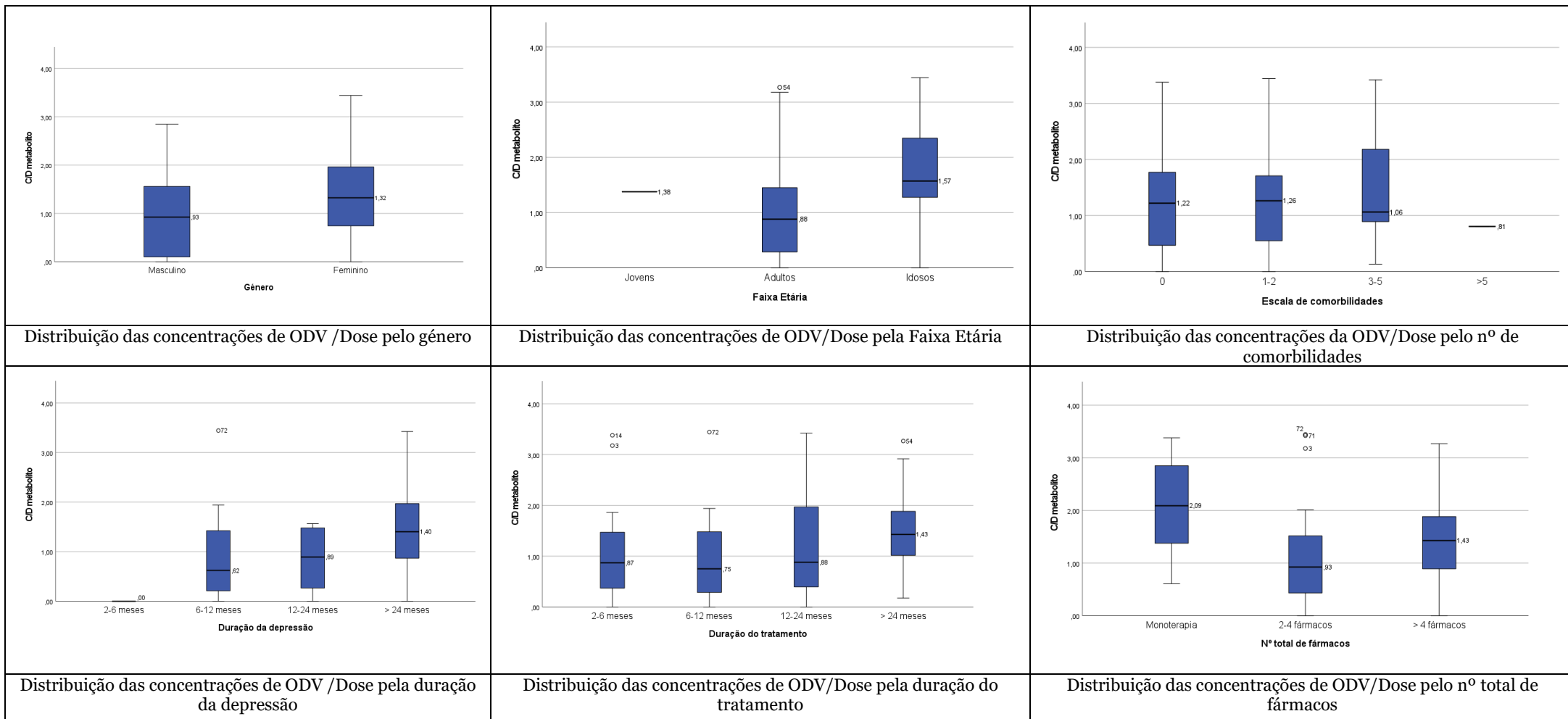


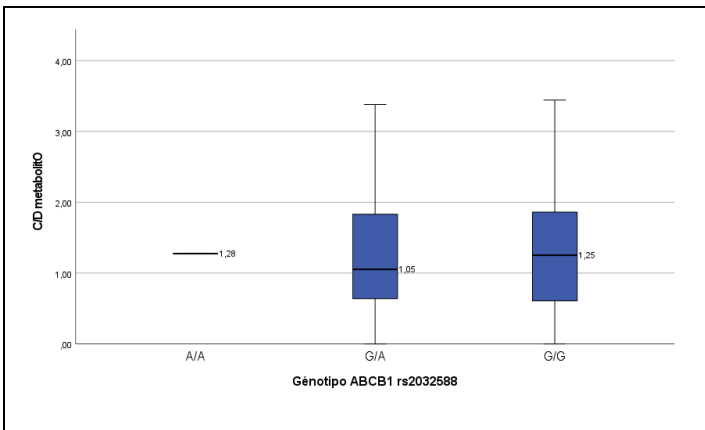
Distribuição das concentrações de VEN/Dose pelo DPI da CYP2C19

Distribuição das concentrações de VEN/Dose pelo DPI da CYP2C9

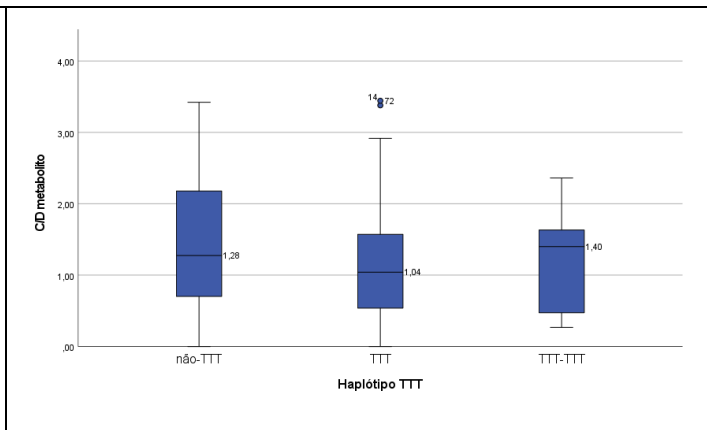
Distribuição das concentrações de VEN/Dose pelo DPI da P-gp

**Figura 15 – Análise multivariada da C/D da ODV.**

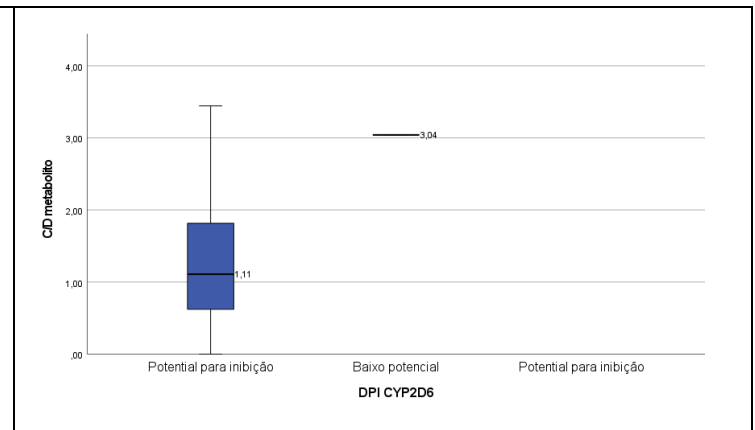




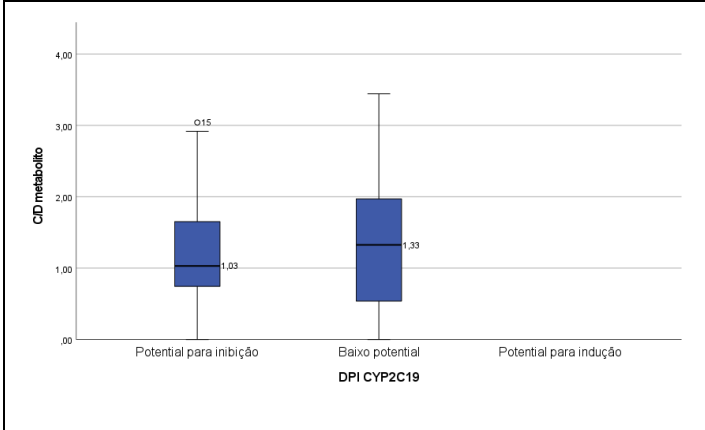
Distribuição das concentrações de ODV/Dose pelo genótipo ABCB1 rs2032588



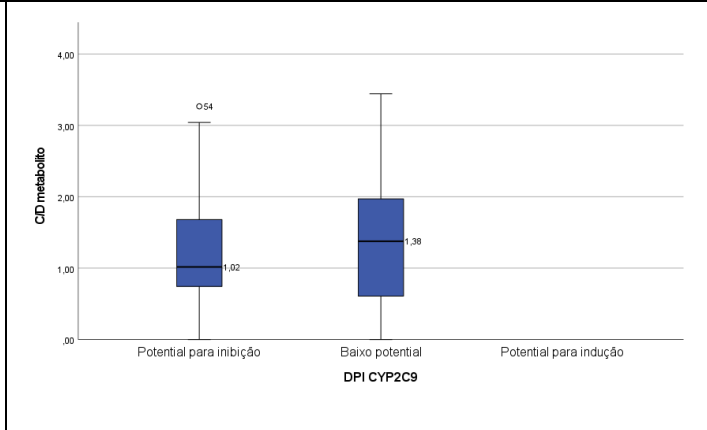
Distribuição das concentrações de ODV/Dose pelo Haplótipo TTT



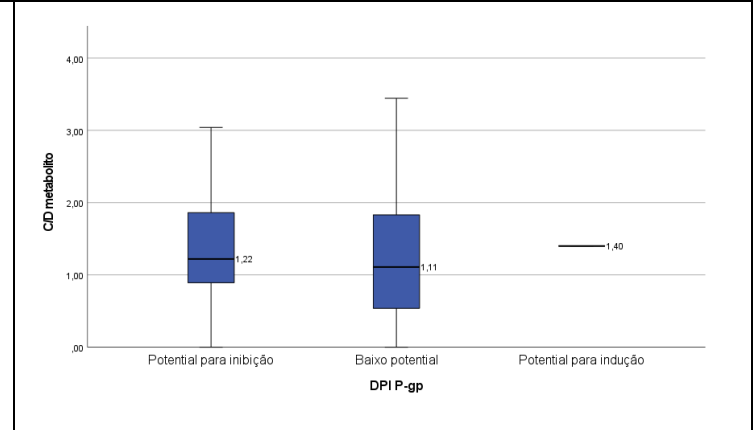
Distribuição das concentrações de ODV/Dose pelo DPI da CYP2D6



Distribuição das concentrações de ODV/Dose pelo DPI da CYP2C19

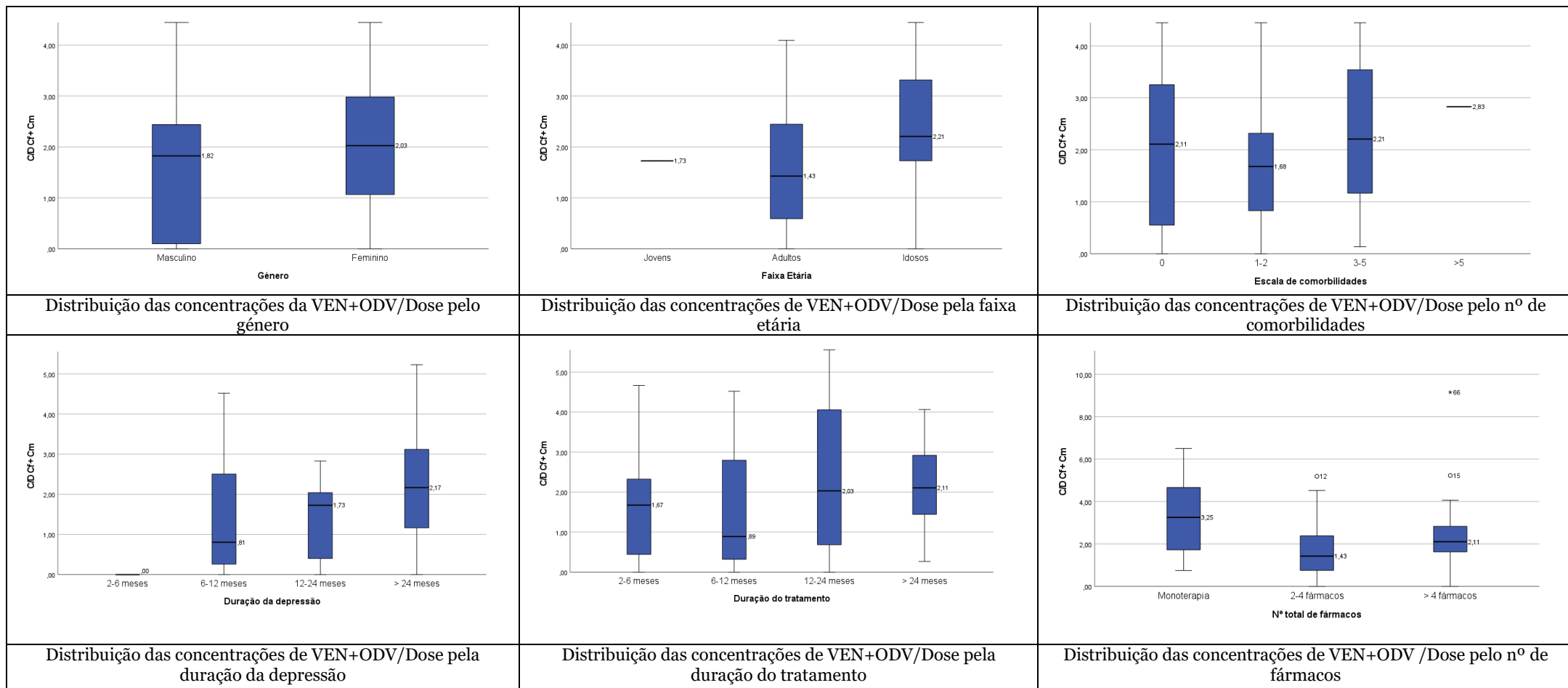


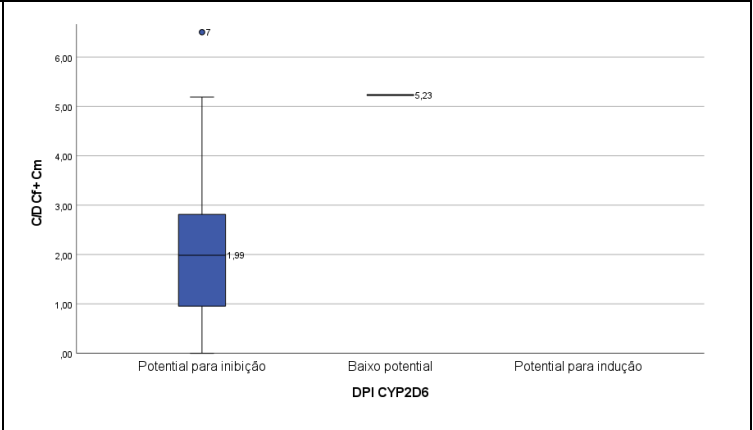
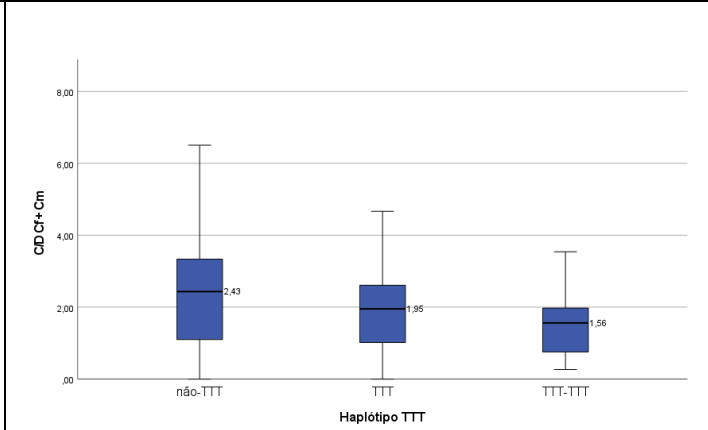
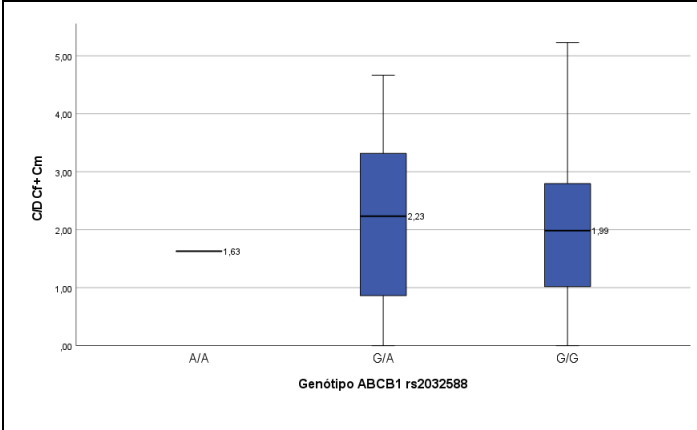
Distribuição das concentrações de ODV/Dose pelo DPI da CYP2C9



Distribuição das concentrações de ODV/Dose pelo DPI da P-gp

**Figura 16 – Análise multivariada da C/D da VEN + ODV**

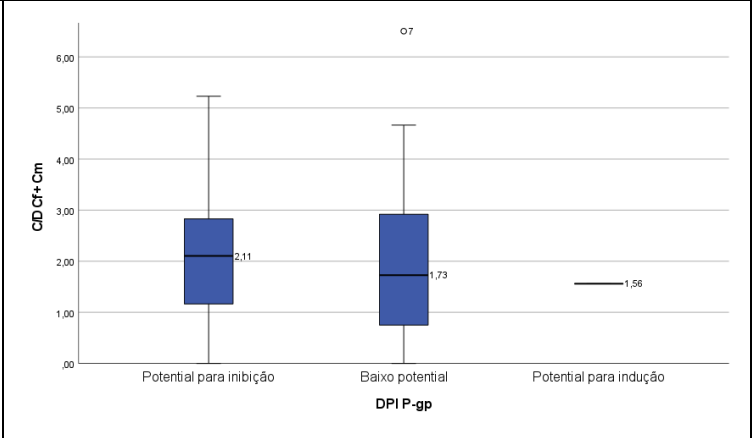
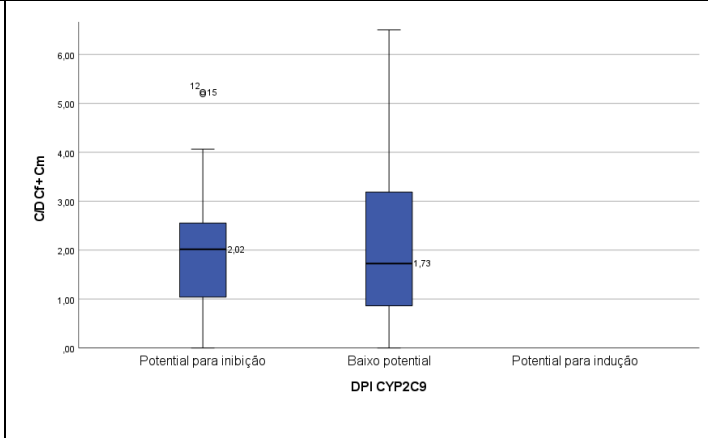
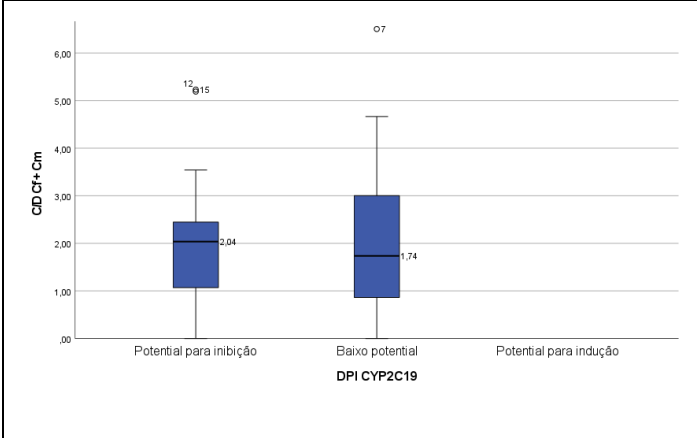




Distribuição das concentrações de VEN+ ODV/Dose pelo genótipo ABCB1 rs2032588

Distribuição das concentrações de VEN+ ODV/Dose pelo Haplótipo TTT

Distribuição das concentrações de VEN+ ODV/Dose pelo DPI da CYP2D6



Distribuição das concentrações de VEN+ ODV/Dose pelo DPI da CYP2C19

Distribuição das concentrações de VEN+ ODV/Dose pelo DPI da CYP2C9

Distribuição das concentrações de VEN+ ODV/Dose pelo DPI da P-gp