



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Determinação dos 3 genótipos do Polimorfismo
“*null*” / “*present*” da GSTM1
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Filipa Alexandra Magalhães Martins

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

Orientador: Prof. Doutora Luiza Augusta Tereza Gil Breitenfeld Granadeiro
Co-orientador: Mestre Micaela Carina Pereira Almeida

Covilhã, outubro de 2018

Dedicatória

“Memories are the key not to the past, but to the future.”

Corrie ten Boom

A todas as pessoas que me acompanharam durante estes 5 anos e fizeram com que estes fossem os melhores anos da minha vida.

Agradecimentos

O meu percurso académico ficou marcado por momentos inesquecíveis e por pessoas memoráveis. Durante estes cinco anos tive a oportunidade de me tornar uma pessoa melhor e de me tornar uma farmacêutica. Todas as vitórias, mas principalmente todos os erros que cometi permitiram que hoje, ao chegar ao fim desta etapa, possa dizer que vivi e aprendi tudo o que tinha para viver e para aprender. Isto não seria possível sem uma família a apoiar-me, amigos com quem partilhar as aventuras e professores a orientar-me e a ensinar-me.

À minha orientadora, a Professora Doutora Luiza Granadeiro, por todo o apoio, pela orientação e pela preocupação demonstrada. Sem ela não teria sido possível chegar ao fim. À minha querida coorientadora, a Mestre Micaela Almeida, sempre tão paciente e disposta a responder a todas as questões.

Aos meus pais e ao meu irmão, que são o motivo de ser como sou e de ter chegado onde cheguei. Eles são a minha verdadeira razão de viver. Sem eles e sem o seu exemplo não seria nada.

Ao meu namorado, o Hugo, por aturar todos os meus devaneios, por me motivar mais do que ninguém e por ser o otimista que é. O seu amor contribuiu para que hoje seja uma pessoa melhor.

Às minhas três pombas, a Sara, a Marta e a Andreia, por todos os bons momentos que partilhámos. Obrigada por serem a minha segunda família na Covilhã e terem tornado os dias menos solitários. Não poderia ter tido melhores companheiras.

À minha melhor amiga, a Cristina e ao meu grande amigo, o Alfredo, por me terem apoiado incondicionalmente, por toda a ajuda preciosa, por serem sempre bons ouvintes e por continuarem a serem o que sempre foram.

À Margarida Prata, pela amizade incondicional, pela boa disposição e pelos momentos únicos partilhados. Ao Miguel, por me ter dado a oportunidade de ter partilhado uma grande aventura com ele, pela sua disponibilidade, pela sua paciência ilimitada e pela sua amizade. À Joana Alves e ao Diogo Moura, pela amizade, pelo carinho e pela estima que desenvolvemos ao longo destes anos. Ao Filipe e ao Cristiano, por me terem acompanhado neste percurso e me mostrarem que desistir não é a solução.

Aos profissionais da Farmácia Nova de Mesão Frio, principalmente à Dra. Susana e ao Dr. Sérgio, por me terem recebido tão bem e com tanta paciência. Tudo o que me ensinaram não será esquecido. Aos profissionais da ULS da Guarda, na pessoa do Dr. Jorge Aperta, por tudo o que me ensinaram.

A todos os meus colegas de curso que me acompanharam e fizeram com que esta longa caminhada tivesse sido realizada na melhor companhia.

A todos vós, o meu sincero obrigada.

Resumo

A presente dissertação foi realizada no âmbito da unidade curricular Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, na qual realizei dois estágios, um referente à farmácia comunitária e outro referente à farmácia hospitalar. Está igualmente englobado o trabalho de investigação desenvolvido com o objetivo de determinar os 3 genótipos da Glutathione S-Transferase Mu 1 (GSTM1). Por esta razão, esta dissertação encontra-se dividida em 3 partes, cada uma correspondente a um capítulo.

O primeiro capítulo é sobre o trabalho de investigação realizado no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, com a orientação da Professora Doutora Luiza Granadeiro e coorientação da Mestre Micaela Almeida. Este trabalho possui como título “Determinação dos 3 genótipos do Polimorfismo “*null*” / “*present*” da GSTM1”. A superfamília das enzimas Glutathione S-Transferase (GST), da qual faz parte a GSTM1, é responsável por processos de destoxificação no metabolismo de fase II. Estas enzimas reduzem compostos através da sua conjugação com a glutathione. Os polimorfismos da GSTM1 têm vindo a ser estudados devido ao seu envolvimento em processos patológicos, como é o caso do cancro da mama, uma vez que a deleção homocigótica do gene desta enzima leva à perda da sua atividade. Estudos realizados no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, concluíram que populações com deleção homocigótica dos alelos dos genes que codificam para a GSTM1 têm maior risco de desenvolver cancro de mama. A genotipagem, neste caso, foi realizada recorrendo à técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR), que não permite a identificação dos heterocigóticos. Por este motivo, este trabalho de investigação propôs a implementação e otimização da técnica Real-Time PCR, de modo a determinar os indivíduos heterocigóticos.

O segundo capítulo descreve o estágio desenvolvido em farmácia comunitária. Este estágio foi realizado na Farmácia Nova de Mesão Frio (FNMF), que está localizada no concelho de Mesão Frio, e decorreu entre os meses de janeiro e abril de 2018. É neste capítulo da dissertação que são abordados temas como o funcionamento de uma farmácia comunitária e a prática farmacêutica neste local, assim como os enquadramentos legais relevantes.

O terceiro capítulo aborda o estágio em farmácia hospitalar, que foi realizado nos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde (ULS) da Guarda, durante o período de abril a junho de 2018. Neste capítulo é descrito o papel do farmacêutico hospitalar e todo o enquadramento legal referente a esta prática.

Palavras-chave

GST, GSTM1, Real-Time PCR, Cancro da mama, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar.

Abstract

The following dissertation was elaborated during the Internship curricular unit of the Integrated Masters of Pharmaceutical Sciences where I underwent two internships, one referring to the community pharmacy and the other the hospital pharmacy. It is also included the research work developed with the goal of determining the 3 genotypes of Glutathione S-Transferase Mu 1 (GSTM1). For that reason, this work is divided in 3 parts, each one corresponding to one chapter.

The first chapter is about the research work developed at the Health Science Investigation Center of University of Beira Interior, with the guidance of Professor Doctor Luiza Granadeiro and co-guidance of Master Micaela Almeida. This work is titled “Determination of the 3 genotypes of the “*null*” / “*present*” Polymorphism of the GSTM1”. The Glutathione S-Transferases (GST) superfamily, in which the GSTM1 is included, is responsible for detoxification processes during the phase II metabolism. These enzymes reduce compounds through their conjugation with glutathione. The GSTM1 polymorphisms have been studied due to their involvement in pathological processes, as is the case of breast cancer, since the homozygous deletion of this enzyme gene leads to loss of its activity. Studies made in the Health Science Investigation Center of University of Beira Interior concluded that populations with homozygous deletion of the gene alleles that codify the GSTM1 have greater risk of developing breast cancer. The genotyping, in this case, was done through the Polymerase Chain Reaction (PCR) technique, which doesn’t allow for heterozygotes identification. For this reason, this research work proposes the implementation and optimization of the Real-Time PCR technique to determine the heterozygotes individuals.

The second chapter describes the internship developed in community pharmacy. This internship was done at the Farmácia Nova de Mesão Frio (FNMF), which is in the Mesão Frio county, and took place between the months of January and April of 2018. It’s in this section of the dissertation that topics such as the running of a community pharmacy and the pharmaceutical practice in such places will be approached, as well as the relevant legal frameworks.

The third chapter of this dissertation approaches the internship on the Pharmaceutical Services of the hospital pharmacy of Local Health Unit (Unidade Local de Saúde - ULS) of Guarda during the period from April to June of 2018. In this chapter, it’s described the role of the hospital pharmacist and all the legal framework referring to this practice.

Keywords

GST, GSTM1, Real-Time PCR, Breast Cancer, Community Pharmacy, Hospital

Índice

Capítulo 1 - Determinação dos 3 Genótipos do Polimorfismo null/present da GSTM1

1.1 Introdução Teórica	1
1.1.1 O cancro da mama	1
1.1.1.1 Etiologia e fatores de risco do cancro da mama	1
1.1.1.2 Diagnóstico e prognóstico do cancro da mama	4
1.1.2 GSTs	5
1.1.3 GSTM1	7
1.1.3.1 Os polimorfismos genéticos da GSTM1 e o cancro da mama	8
1.2 Objetivos	9
1.3 Material e métodos	10
1.3.1 População em estudo e recolha de amostras de sangue	10
1.3.2 Genotipagem	10
1.3.2.1 Extração do ADN	10
1.3.2.2 Amplificação do material genético por PCR <i>multiplex</i>	10
1.3.2.2.1 Eletroforese em gel de agarose 2%	11
1.3.2.2.3 Genotipagem por Real-Time PCR	11
1.4 Resultados	13
1.4.1 Amplificação do material por PCR <i>multiplex</i>	13
1.4.2 Genotipagem por Real-Time PCR	14
1.4.2.1 Gráficos com as curvas de <i>melting</i>	15
1.4.2.2 Determinação da dose de gene do gene GSTM1	16
1.5 Discussão dos Resultados	17
1.5.1 Genotipagem por PCR <i>multiplex</i>	18
1.5.2 Genotipagem por Real-Time PCR	18
1.5.2.1 Análise dos gráficos com as curvas de <i>melting</i>	18
1.5.2.2 Determinação da dose de gene do gene GSTM1	19
1.5.2.3 Comparação da genotipagem do gene GSTM1 por PCR <i>multiplex</i> e Real-Time PCR	19
1.6 Conclusão	20
1.7 Perspetivas futuras	20
1.8 Referências bibliográficas	22

Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Comunitária

2.1 Introdução e localização	35
2.2 Recursos humanos	36
2.3 Instalações e equipamentos	37

2.3.1	Secção de dermocosmética	38
2.3.2	Secção de puericultura e nutrição/dietética infantil	39
2.4	Ferramentas informáticas e de videovigilância	39
2.5	Informação e documentação científica	40
2.6	Metodologia <i>Kaizen</i>	40
2.7	Submissão e receção de encomendas	41
2.7.1	Submissão de encomendas	41
2.7.2	Receção de encomendas	42
2.7.2.1	Receção de benzodiazepinas e psicotrópicos e/ou estupefacientes	43
2.8	Aprovisionamento e armazenamento	44
2.8.1	Estado de conformidade dos produtos	45
2.8.2	Controlo de condições de armazenamento	45
2.8.3	Controlo periódico dos prazos de validade	46
2.8.4	Devoluções	47
2.9	Dispensa de medicamentos	48
2.9.1	Visão integrada do receituário	48
2.9.2	Planos de participação	49
2.9.2.1	Conferência de receituário dispensado	51
2.9.3	Particularidades inerentes à dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes	51
2.9.4	Dispensa de produtos do protocolo da diabetes	52
2.9.5	Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica	53
2.9.6	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde e bem-estar	54
2.9.7	Remuneração específica às farmácias	56
2.9.8	Santa Casa da Misericórdia de Mesão Frio - Caso particular de preparação e dispensa do medicamento	56
2.10	Interação farmacêutico-utente-medicamento	57
2.10.1	Atendimento ao público	57
2.11	Preparação de medicamentos	59
2.11.1	Medicamentos manipulados	59
2.11.2	Preparações extemporâneas	60
2.12	Cuidados de saúde prestados	61
2.12.1	Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	61
2.12.2	Serviços disponibilizados	62
2.13	Programa VALORMED	62
2.14	Programa de Troca de Seringas	63
2.15	Cartão da Farmácia Nova de Mesão Frio	64
2.16	Interação com outros profissionais de saúde	64
2.17	Contabilidade e gestão	65

2.17.1 Processamento do receituário e faturação	65
2.18 Conclusão	66
2.19 Referências bibliográficas	68
Capítulo 3 - Estágio em Farmácia Hospitalar	
3.1 Introdução e localização	71
3.2 Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos	72
3.2.1 Áreas funcionais dos Serviços Farmacêuticos	72
3.3 Recursos humanos	72
3.4 Sistemas e critérios de aquisição	73
3.4.1 Caso especial de aquisição- Autorização de Utilização Excepcional	74
3.4.2 Caso especial de aquisição - Rutura de <i>stock</i>	75
3.5 Receção de encomendas	75
3.6 Armazenamento	76
3.7 Distribuição	77
3.7.1 Distribuição individual diária em dose unitária	78
3.7.2 Distribuição tradicional	80
3.7.3 Reposição por <i>stocks</i> nivelados	80
3.7.4 Distribuição para os cuidados primários	81
3.7.5 Distribuição a doentes em ambulatório	82
3.7.6 Circuitos especiais de distribuição	84
3.7.6.1 Hemoderivados	84
3.7.6.2 Medicamentos estupefacientes e/ou psicotrópicos e benzodiazepinas	85
3.7.6.3 Citotóxicos	86
3.8 Produção e controlo	86
3.8.1 Reconstituição de fármacos citotóxicos	86
3.8.2 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis	88
3.9 Reembalagem	89
3.10 Farmacovigilância	90
3.11 Nutrição artificial	91
3.12 Farmacocinética clínica: Monitorização de fármacos na prática clínica	92
3.13 Acompanhamento da visita médica	92
3.14 Informação e documentação	93
3.15 Comissões técnicas	93
3.16 Conclusão	94
3.17 Referências bibliográficas	96
Anexos	99

Lista de Figuras

Figura 1.1 - A eletroforese em gel de agarose a 2% com *Green Safe* foi utilizada para avaliar os resultados da amplificação por PCR *multiplex* das amostras número 21 (gene da GSTM1 ausente), 22 (gene da GSTM1 presente), 23 (gene da GSTM1 presente), 24 (gene da GSTM1 ausente), 25 (gene da GSTM1 ausente) e o controlo negativo.

Figura 1.2 - Curva de *melting* da amostra número 10 que possui genótipo “*null*”.

Figura 1.3 - Curva de *melting* da amostra número 38 que possui genótipo “*present*”.

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 - Ct da GSTM1 e da β -Globulina e resultados da determinação da dose de gene.

Lista de Acrónimos

1-OHP	1-hidroxipireno
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AIM	Autorização de Introdução ao Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AT	Autoridade Tributária e Aduaneira
AUE	Autorização de Utilização Especial
BDNP	Base de Dados Nacional de Prescrição
BRCA 1	<i>Breast Cancer Suscetibility Gene 1</i>
BRCA 2	<i>Breast Cancer Suscetibility Gene 2</i>
CAUL	Autorização de Utilização de Lotes de Medicamentos
CFT	Comissão de Fármaco e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
Ct	<i>Cycle Threshold</i>
CTT	Correios de Portugal
CYP19A1	<i>Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção Geral da Saúde
dNTP	Desoxinucleótido Trifosfato
DT	Diretor Técnico
EDTA	<i>Ethylenediamine Tetraacetic Acid</i>
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
ER	<i>Estrogen Receptor</i>
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
FNMF	Farmácia Nova de Mesão Frio
GHAF	Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
GST	Glutathione S-Transferase
GSTM1	Glutathione S-Transferase Mu 1
GSTM5	Glutathione S-Transferase Mu 5
GSTT1	Glutathione S-Transferase Theta 1
GSTT2	Glutathione S-Transferase Theta 2
GTSP1	Glutathione S-Transferase Pi 1
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Arrestance</i>
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor</i>
HPA	Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LASA	<i>Look-Alike, Sound-Alike</i>
MAPEGs	<i>Membrane Associated Proteins in Eicosanoids and Glutathione Metabolism</i>
MARS	Medicamentos de Alerta Máximo ou de Alto Risco
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NOC	Norma de Orientação Clínica
OMS	Organização Mundial de Saúde

PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PPCIRA	Programa de Intervenção e Controlo de Fármaco e Terapêutica
PR	<i>Progesterone Receptor</i>
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RA	Reações Adversas
SCMMF	Santa Casa da Misericórdia de Mesão Frio
SF	Serviços Farmacêuticos
SIATS	Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde
SNS	Sistema Nacional de Farmácia
TAE	Tampão Tris acetato-EDTA
TNM	Tamanho do tumor, Nódulos e Metástases
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
ULS	Unidade Local de Saúde
UNESCO	Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura
USCP	Unidade de Saúde de Cuidado Familiar
USF	Unidade de Saúde Familiar
UV	Ultravioleta
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo 1 - Determinação dos 3 Genótipos do Polimorfismo “*null*” / “*present*” da GSTM1

1.1 Introdução teórica

1.1.1 O cancro da mama

Nos últimos 20 anos, o número de casos de cancro da mama tem aumentado mundialmente, apesar de, desde a década de 90, ter ocorrido um aumento no número de intervenções precoces e dos tratamentos direccionados administrados (1). No entanto, em 2012 o cancro da mama foi o segundo tipo de cancro mais comum na população mundial e nas mulheres foi o cancro mais diagnosticado, tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento (2). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o cancro da mama é o cancro com maior incidência nas mulheres portuguesas, representado cerca de 17% das mortes ocorridas por cancro neste grupo (3).

Devido ao facto deste cancro ter uma elevada incidência e mortalidade na população mundial, o estudo dos seus mecanismos patológicos tem-se tornado uma prioridade para a comunidade científica (4).

1.1.1.1 Etiologia e fatores de risco do cancro da mama

O cancro da mama tem uma base multifatorial e uma etiologia extremamente complexa (5), mas sabe-se que o processo carcinogénico é normalmente desencadeado por mutações nos proto oncogenes ou nos genes supressores de tumores. Estas mutações podem resultar em proteínas alteradas que desencadeiam a transformação da célula normal em célula neoplásica (6-8). Como consequência, pode ocorrer uma proliferação celular descontrolada (9-11).

As espécies reativas de oxigénio estão envolvidas na proliferação celular e, por isso, têm vindo a ser associadas à etiologia de diversos cancros, inclusive o cancro da mama (12). Estas espécies causam instabilidade genómica, crescimento oncogénico e aumento da motilidade celular. É desta forma que as espécies reativas de oxigénio contribuem para a conversão das células normais a células cancerígenas (13,14). Adicionalmente, estas espécies causam danos nas proteínas, nos lípidos e nos ácidos nucleicos (13). As espécies reativas de oxigénio estão também envolvidas no processo de metastização (15). No entanto, os mecanismos que

explicam a forma como estas espécies regulam as células cancerígenas ainda não são totalmente compreendidos (16).

Existem outros fatores, nomeadamente os fatores ambientais e fatores genéticos, que possuem uma elevada importância na etiologia do cancro da mama e podem contribuir para o aumento do risco desta patologia (17).

Um dos fatores de risco que deve ser destacado, devido à sua importância no cancro da mama, é a história familiar (18). Mulheres com familiares de primeiro grau, que tiveram ou têm cancro de mama, são mais suscetíveis de vir a sofrer deste cancro (19), uma vez que cerca de 3-10% dos casos de cancro da mama são hereditários e dentro destes aproximadamente 85% estão relacionados com mutações nos genes “*Breast Cancer Susceptibility Gene 1*” (BRCA1) e “*Breast Cancer Susceptibility Gene 2*” (BRCA2) (20).

Para além deste fator de risco, existem também outros fatores relacionados com este cancro como é o caso da idade avançada, ser do sexo feminino, níveis de estrogénio endógenos e exógenos e estilo de vida (21-23).

Os estrogénios são considerados carcinogénicos para a glândula mamária (24). Por esta razão, os seus níveis elevados estão associados ao cancro da mama, apesar de os mecanismos que explicam a forma como estas substâncias induzem ou desencadeiam este cancro não serem ainda conhecidos (25). Existem alguns mecanismos que foram propostos, de modo a explicar como é que os estrogénios provocam o cancro da mama. Um desses mecanismos está relacionado com o facto de os estrogénios estimularem a proliferação das células da mama, através do seu envolvimento direto ou indireto no aumento da produção de fatores de crescimento (26-28). Uma outra possível explicação é a capacidade dos seus metabolitos reagirem com as bases de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) (29). Esta reação resulta na formação de adutos instáveis, cujas reparações são propensas a erros, o que resulta em mutações. Os metabolitos dos estrogénios também estão envolvidos nas reações de oxidação/redução, que resultam na formação de radicais livres de oxigénio, responsáveis por danos no ADN (30).

Quanto aos estrogénios exógenos, estes provêm frequentemente da contraceção oral e da terapia hormonal de substituição. Ambos possuem uma relação com o risco do cancro da mama bastante controversa. Há estudos que concluem que não existe um risco acrescido de cancro da mama para mulheres que fazem contraceção oral (31) e que este risco diminui depois de 10 anos de descontinuação (32). No caso da terapia hormonal de substituição, esta provoca um aumento no risco do cancro da mama, nomeadamente as formulações compostas por estrogénios e progesterona (33,34). Apesar disto, o risco decresce significativamente após 2 anos de descontinuação da terapêutica (35).

Existem também certos fatores reprodutivos que estão envolvidos no risco do cancro da mama, nomeadamente a menarca precoce, menopausa tardia, idade avançada na primeira gravidez e baixa paridade (21-23). Estes fatores estão relacionados com o recetor de estrogénios (*Estrogen Receptor* - ER), o que poderá resultar numa possível relação entre os fatores reprodutivos/amamentação e o subtipo de tumor definido com base no ER, recetor de progesterona (*Progesterone Receptor* - PR) e recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* - HER2) (36).

Um dos fatores reprodutivos com maior relevância é a menopausa tardia. As mulheres na pós-menopausa têm uma maior probabilidade de sofrerem de cancro da mama, quando comparadas com mulheres em pré-menopausa, uma vez que, mais de 70% dos cancros da mama são diagnosticados pós-menopausa (37). O que afeta realmente o risco do cancro é a idade em que a mulher entra no período de menopausa, sendo que ocorre um aumento de cerca de 3% no risco do cancro da mama por cada ano de atraso (38).

A idade da menarca também influencia o risco do cancro da mama, sendo esta relação inversa à observada na menopausa. Uma menarca mais tardia representa um risco menor quando comparada com uma menarca precoce (39,40).

A idade avançada da primeira gravidez poderá representar um fator de risco no cancro da mama. As mulheres que tenham o primeiro filho depois dos 35 anos têm um aumento de aproximadamente 40% no risco, quando comparadas com mulheres que engravidaram em idades mais jovens (41). A relação da paridade com o cancro da mama é bastante complexa, não se sabendo quais os mecanismos que explicam esta associação. Sabe-se que a paridade tem um efeito protetor a longo prazo, podendo diminuir o risco do cancro da mama em 20% (42,43), apesar deste efeito parecer não ser imediato. Existe um estudo que comparou mulheres que nunca tiveram filhos com mulheres com apenas um filho e concluiu que estas últimas têm um risco menor de cancro da mama, logo após o nascimento e que este risco diminuí depois de alguns anos (44).

Relativamente à amamentação, este é um fator protetor no cancro da mama bem documentado (45). Existem diversos estudos que comprovam este efeito, como por exemplo uma revisão realizada em 2013, por *Anothaisintawee et al*, que concluiu que as mulheres que amamentam têm uma redução de aproximadamente 10% no risco do cancro da mama em comparação com mulheres que foram mães e nunca amamentaram (46). Também, períodos de amamentação superiores ou iguais a 12 meses poderão significar uma redução mais acentuada no risco ou estar associado a tumores menos agressivos (47).

Os fatores genéticos também influenciam o risco do cancro da mama. Encontram-se identificados determinados genes que estão relacionados com este cancro, como é o caso do BRCA1 e BRCA2 e dos genes do HER2 e recetor do fator de crescimento epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor* - EGFR) (21).

As variantes genéticas dos genes que estão associados ao risco do cancro da mama podem ser classificadas em “*high-penetrance genes*”, “*moderate-penetrance genes*” e “*low-penetrance genes*”. As mutações nos “*high-penetrance genes*” são raras, mas representam um elevado risco (48). É nesta categoria que se inserem os genes BRCA1 e BRCA2, que possuem mais de 100 mutações conhecidas (49). Aproximadamente 5% dos cancros da mama provêm de mutações nestes genes (48). As variantes dos “*moderate-penetrance genes*” representam um risco moderado para o cancro da mama, mas as mutações nestes genes também são raras (50-52). Isto permite inferir que a combinação entre os polimorfismos dos genes de “*low-penetrance genes*”, como é o caso do gene da Glutathione S-Transferase Mu 1 (GSTM1), e os fatores ambientais contribuem de forma significativa para o risco do cancro de mama (48).

Quanto ao estilo de vida, o consumo de certos alimentos, como é o caso de determinados tipos de vegetais, citrinos, ovos e leite influenciam o risco de um determinado indivíduo vir a sofrer de cancro da mama (53). O consumo de álcool e o índice de massa corporal (IMC) também poderão contribuir de forma substancial para a suscetibilidade de cancro da mama. O consumo de álcool é considerado um fator de risco para as mulheres na pré e pós-menopausa (54,55), uma vez que o consumo excessivo de álcool pode aumentar o risco do cancro da mama em 40-50% (56). O IMC também poderá contribuir para esta patologia, aumentando o seu risco nas mulheres pós-menopausa (57). Por outro lado, a atividade física poderá ter um papel protetor (58), com mais benefício após os 50 anos de idade, ocorrendo uma diminuição acentuada do risco do cancro da mama (59).

Os hábitos tabágicos podem também ser um fator de risco para o cancro da mama, uma vez que o fumo do tabaco é composto por diversos carcinogénicos, dos quais alguns são captados pelo tecido da mama, como é o caso dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA) e das aminas aromáticas (60). A verdade é que existe muita controvérsia no possível papel do fumo do tabaco no risco deste cancro. Existe algum consenso no facto de o começo da atividade tabagística em idades mais precoces poder estar realmente associada ao risco mais elevado de cancro da mama (61), assim como começar a fumar muito antes do nascimento do primeiro filho (62). A razão que poderá explicar estas conclusões relaciona-se com o facto de o tecido da mama ser mais suscetível aos carcinogénicos quando ainda não alcançou a total diferenciação (25).

1.1.1.2 Diagnóstico e prognóstico do cancro de mama

A decisão sobre qual o esquema terapêutica a implementar é baseada em diversos fatores, nomeadamente características clínicas, histológicas e a presença de determinados biomarcadores (63). Também deve ser tido em consideração as preferências do doente e os fatores socioeconómicos (64). Por isso, os fatores de prognóstico são importantes no momento em que se decide a terapia a implementar, se a quimioterapia adjuvante é benéfica para o doente, e encontram-se relacionados com a história natural da doença (65). Existem também vários fatores de diagnóstico identificados e importantes na avaliação inicial do cancro da

mama, como o estado dos nódulos linfáticos, tamanho do tumor, tipo de tumor, presença de invasão linfo-vascular, idade, etnia e níveis de PR, ER e o HER2 (66-68).

O sistema TNM (tamanho do tumor, nódulos e metástases) faz a integração das características clínicas e patológicas, para ser obtida a classificação dos tumores em diferentes estadios. Apesar deste sistema ter um grande valor de prognóstico, a identificação de novos biomarcadores tem vindo a ganhar importância, uma vez que o sistema TNM é insuficiente para definir completamente o prognóstico e a terapêutica a implementar. Os biomarcadores já utilizados na prática clínica e incluídos nos critérios do sistema TNM são o ER, PR e HER2 (69).

Quanto ao tratamento, destaca-se a quimioterapia, uma vez que é o tratamento *standard* para os doentes com cancro da mama metastizado e é normalmente utilizada como terapia antes da ressecção cirúrgica do tumor (70,71). Apesar de a quimioterapia já ser utilizada há muito tempo no cancro da mama, a sua eficácia está associada a diferenças inter-individuais e toxicidade em doentes com doença similar, resultando em respostas diferentes ao mesmo tratamento (72).

Os polimorfismos nos genes envolvidos neste processo, na reparação do ADN e na apoptose, como é o caso do gene da GSTM1, podem alterar a eficácia dos tratamentos e consequentemente afetar a progressão da doença (73). Por esta razão, é bastante relevante a identificação de biomarcadores moleculares, nomeadamente os que estão envolvidos no metabolismo dos fármacos (74). Deste modo será possível individualizar o tratamento e encontrar uma possível explicação para as diferenças encontradas na progressão deste tipo de cancro (5). Tudo isto irá contribuir para a melhoria da resposta ao tratamento e para aumentar a sobrevivência geral ao cancro da mama (75).

1.1.2 GSTs

A superfamília Glutathione S-Transferase (GST) é composta por enzimas que atuam na destoxificação celular, mais concretamente nas reações metabólicas de fase II (76). Estas enzimas são responsáveis pela destoxificação de compostos eletrofílicos exógenos, como é o caso dos agentes terapêuticos, toxinas ambientais e carcinogêneos (77-79). As GSTs também contribuem para a destoxificação de radicais livres, nomeadamente espécies reativas de oxigénio e azoto (80). Por esta razão, são importantes na proteção das células contra o *stress* oxidativo e ambiental, assim como na resistência celular aos fármacos (81). Também possuem funções regulatórias, controlando os níveis de outras enzimas e proteínas nas células (82).

As GSTs catalisam a redução das substâncias eletrofílicas, conjugando-as com o tripéptido nucleofílico, a glutathione (83). O resultado desta redução é a obtenção de produtos mais hidrofílicos e, por isso, mais fáceis de excretar (84,85). A excreção pode ser realizada por via biliar ou através do rim (86). Esta conjugação pode também formar compostos mais tóxicos

que os originais, levando ao desenvolvimento de inúmeras patologias (83). É o caso do hidrocarbonetos halogenados que, após a conjugação com a glutathione, são convertidos em formas alcalinas reativas (87).

As GSTs possuem outras funções que têm sido relacionadas com diversos processos fisiológicos, como a prevenção da formação de adutos de ADN, defendendo o organismo dos danos do ADN e protegendo os cromossomas da oxidação (88). Para além disto, estão envolvidas na oncogénese, na progressão dos tumores e nos processos de síntese e metabolismo das prostaglandinas, esteroides e leucotrienos. Encontram-se também relacionadas com a modulação das vias de sinalização que controlam a proliferação e morte celular (89).

Estas enzimas são ubíquas, podendo ser encontradas nos eucariotas e nos procariotas (90). O facto destas enzimas estarem presentes nos microrganismos, nas plantas e nos animais demonstra o quão importantes são fisiologicamente (91).

A sua expressão e distribuição depende de diversos fatores como o sexo, idade e espécie (80). Para além disto, no mesmo órgão pode ocorrer variação na expressão, uma vez que esta também depende do tipo de tecido (92).

As GSTs têm a particularidade de possuírem sobreposição da especificidade para os substratos. Isto significa que, quando vários polimorfismos ocorrem num indivíduo, estes podem afetar a atividade destas enzimas (93). Consequentemente é possível que uma GST substitua outra na destoxificação de determinados eletrofílicos (6). Apesar de as diferentes GSTs possuírem esta sobreposição da especificidade dos substratos, nenhum dos substratos é metabolizado por todas as enzimas (94).

A superfamília das GSTs está dividida em 3 famílias de proteínas diferentes: a citosólica, envolvida principalmente na destoxificação de xenobióticos e endobióticos; a mitocondrial, relacionada com o metabolismo do ácido araquidónico e a microssomal (94). Esta última família é igualmente designada de proteínas de membrana associadas ao metabolismo da glutathione e eicosanóides (*Membrane Associated Proteins in Eicosanoids and Glutathione Metabolism* - MAPEGs) (95).

A família das GSTs citosólicas é a mais relevante para a investigação clínica e, por esta razão, é a mais estudada. Com base na sequência de aminoácidos, estrutura física dos genes e a reatividade cruzada imunológica, encontra-se dividida em sete classes: alpha (α), mu (μ), kappa (κ), pi (π), theta (θ), ómega (Ω) e zeta (ζ) (96). Todas as enzimas das diferentes classes desta família são diméricas (97).

Existe muita heterogenicidade genética dentro de cada uma destas classes, resultando em duplicação, deleção dos genes ou em polimorfismos num único nucleótido nas regiões

codificantes e não codificantes. Muitas destas variações genéticas têm efeitos funcionais significativos (86). O facto de ocorrer a existência de polimorfismos poderá explicar as diferenças encontradas nos indivíduos em relação à susceptibilidade para determinadas doenças, como é o caso de alguns tipos de cancro (98).

As GST μ , GST θ e GST π são as classes mais estudadas nos humanos, uma vez que têm elevados níveis de expressão e o processo de purificação para o estudo das mesmas é relativamente simples (99). Muitos dos polimorfismos dos genes destas enzimas resultam na sua completa deleção, levando à perda total da sua atividade, como é o caso da GSTM1.

Cada uma das classes citosólicas é composta por diversos membros que detêm uma localização em cromossomas específicos (100). Dentro da classe da GST μ , 5 isoenzimas humanas foram identificadas, desde a GSTM1 até à Glutathione S-Transferase Mu 5 (GSTM5). O gene que codifica esta classe encontra-se no cromossoma 1. No caso da classe θ , presente no cromossoma 22, foram apenas descobertas duas isoenzimas, a Glutathione S-Transferase Theta 1 (GSTT1) e a Glutathione S-Transferase Theta 2 (GSTT2). Por último, apenas uma isoenzima da classe da GST π foi identificada, a Glutathione S-Transferase Pi 1 (GSTP1). O gene codificante desta isoenzima está localizado no cromossoma 11 (93).

As enzimas envolvidas no metabolismo de xenobióticos, como é o caso das GSTs, fazem parte de uma linha de defesa importante contra possíveis carcinogénicos (101). Por esta razão, os diversos polimorfismos das GSTs têm vindo a ser associados a inúmeras patologias, como é o caso das doenças cardíacas (102) e de doenças das vias respiratórias (103). O seu papel no cancro, nomeadamente, no cancro do pulmão (104), da bexiga (105) e cancro da mama (106), também tem vindo a ser investigado.

1.1.3 GSTM1

A GSTM1 pertence à classe μ da família das GSTs citosólicas e é codificada por um gene localizado no cromossoma 1p13.3 (101). Tal como todas as outras GSTs, a sua função mais conhecida é a catalisação das reações de fase II do metabolismo, através da conjugação entre a glutathione reduzida e substratos eletrofílicos (107).

Esta enzima é responsável pela inativação da aflatoxina B1 (80) e está igualmente envolvida no metabolismo do estireno, cujo metabolito ativo é cancerígeno (108).

A GSTM1 metaboliza os HPA, convertendo-os em compostos mais solúveis e fáceis de excretar como por exemplo o 1-hidroxipireno (1-OHP) (109). O tecido da mama é principalmente composto por células de gordura (110) e é neste tipo de células que os HPA são armazenados e concentrados (111,112). Estes compostos são considerados carcinogénicos, uma vez que formam adutos com o ADN, resultando em instabilidade genética (113). Os polimorfismos

genéticos da GSTM1 poderão estar associados aos níveis de adutos de ADN provenientes da exposição aos HPA (114).

A classe μ é composta por proteínas diméricas, com alguma especificidade tecidual associada à sua expressão. A GSTM1 encontra-se mais expressa no fígado, sendo menos vulgar a sua expressão noutros tecidos. É importante realçar que esta enzima mantém os níveis de expressão elevados durante a toda a vida do indivíduo (92).

A GSTM1 tem também um papel importantíssimo nos sistemas antioxidantes existentes no organismo. Deste modo, o seu papel na etiologia e progressão de determinadas doenças tem vindo a suscitar um crescente interesse, levando ao surgimento de cada vez mais estudos relacionados com esta temática. Por esta razão, a GSTM1 tem vindo a ser estudada no âmbito da sua possível relação com o risco de desenvolvimento de diversas patologias, nomeadamente na diabetes de tipo 2 (115), na doença arterial coronária (116), na aterogénese (117) e nas doenças neurodegenerativas (118). O possível envolvimento dos polimorfismos da GSTM1, principalmente do polimorfismo “*null*” do gene da GSTM1, tem sido relacionado com o risco de diversos cancros, como é o caso do cancro do pulmão (119), do cancro colorretal (120,121), o cancro oral (122), do cancro da bexiga (123) e do cancro do esófago (124). Este polimorfismo também tem vindo a ser associado ao cancro da mama.

1.1.3.1 Os polimorfismos genéticos da GSTM1 e o cancro da mama

A GSTM1 encontra-se presente no tecido normal e no tecido tumoral da mama (125). O papel dos polimorfismos do gene desta enzima no risco do cancro da mama tem vindo a ser objetivo de estudo de diversas investigações.

O nosso grupo de investigadores do Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior desenvolveu um estudo, cujo objetivo foi investigar o risco do desenvolvimento de cancro da mama associado aos diferentes génotipos de polimorfismos nos genes GSTM1, GSTT1 e GSTP1. Relativamente ao polimorfismo “*null*” do gene GSTM1, quando ocorre a deleção homozigótica deste gene, há a perda completa do seu produto funcional. Estes indivíduos são classificados como portadores do genótipo “*null*” (GSTM1*0/0) e não possuem atividade enzimática (120). Consequentemente, os portadores deste genótipo têm baixos níveis de destoxificação dos substratos da enzima (116). Pensa-se que a origem desta deleção poderá ser resultado de uma troca desigual entre duas sequências muito parecidas que acontece nos flancos do gene. Esta troca leva a uma deleção de 15 kb que inclui a total eliminação do gene da GSTM1 (126). O nosso grupo de investigação concluiu que o genótipo GSTM1*0/0 está associado a um maior risco de cancro da mama (127).

O mesmo grupo também estudou a suscetibilidade do cancro da mama associada à influência dos polimorfismos genéticos de enzimas envolvidas na biossíntese de estrogénios (*Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1 - CYP19A1*) e conversão dos seus metabolitos e bio

produtos (GSTM1 e GSTT1). Neste estudo, os efeitos do polimorfismo do gene da CYP19A1 T/C na biossíntese de estradiol parecem ser modelados pela presença da GSTM1 e GSTT1 na via metabólica do estrogénio, ocorrendo independentemente do genótipo da CYP19A1. Estes resultados enfatizam a hipótese de que a formação e metabolismo de estrogénios é dependente de fatores genéticos e ambientais, determinantes para definir o risco de cancro de mama (128).

Existem outros estudos que também estudaram a influência dos polimorfismos genéticos da GSTM1 no risco do cancro da mama. Uma investigação realizada na população mexicana estudou a influência dos polimorfismos de diversos genes no risco do cancro da mama, nomeadamente o gene da GSTM1. Os investigadores concluíram que o genótipo GSTM1*0/0 está associado a um risco do cancro da mama mais elevado (129). Uma meta-análise realizada em 2015, que analisou estudos efetuados na população asiática, também concluiu que os polimorfismos do gene codificante da GSTM1 contribui de forma significativa para o aumento do risco do cancro de mama (130).

Os estudos mencionados anteriormente concluíram que os indivíduos que possuem genótipo GSTM1*0/0 têm um risco acrescido de desenvolver cancro da mama. No entanto, a genotipagem é realizada com base na técnica de Reação de Polimerização em Cadeia (*Polymerase Chain Reaction* - PCR), que permite distinguir somente os casos que têm deleção do gene (genótipo “*null*” - genótipo GSTM1*0/0) dos casos que têm o gene (genótipo “*present*” - genótipo GSTM1*1/1), ficando por identificar os casos em que há somente deleção de um dos alelos (genótipo heterozigótico - genótipo GSTM1*1/0).

Está apenas determinado que o genótipo GSTM1*0/0 do gene da GSTM1 aumenta o risco do cancro da mama (127,128), o que nos leva a propor um novo método que permita a identificação do genótipo heterozigótico. Após a distinção dos 3 genótipos do gene da GSTM1, poderá ser possível avaliar a influência dos três genótipos no risco do cancro da mama. O facto de um indivíduo ser portador do genótipo GSTM1*1/0 desta enzima, poderá implicar que este terá uma relação diferente com o risco do cancro da mama quando comparado com um indivíduo com genótipo GSTM1*1/0.

1.2 Objetivos

O objetivo principal deste trabalho de investigação foi identificar os diferentes genótipos da GSTM1: genótipo GSTM1*0/0, genótipo GSTM1*1/1 e o genótipo GSTM1*1/0.

Para alcançar este objetivo, esta investigação foi dividida em duas etapas diferentes, mas sequenciais:

1. Determinar o genótipo de 45 indivíduos.
2. Otimizar a técnica de Real-Time PCR para o estudo destes polimorfismos.

1.3 Material e métodos

1.3.1 População em estudo e recolha das amostras de sangue

O grupo dos indivíduos em estudo é composto por 45 mulheres com mais de 18 anos, seguidas no Departamento de Saúde da Mulher e Criança, Serviço de Oncologia Ginecológica do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB).

Inicialmente este estudo foi submetido à Comissão de Ética do CHCB, obtendo a sua aprovação. De seguida, foi obtido o consentimento informado de todos os indivíduos que aceitaram participar na investigação, após ter-lhes sido facultada uma explicação minuciosa de como o estudo iria ser desenvolvido.

Depois do recrutamento, foi recolhida uma amostra de sangue periférico por punção venosa para tubos com ácido etilendiaminotetra-acético (*Ethylendiamine tetraacetic acid* - EDTA) durante as consultas de rotina no CHCB. O médico, pertencente à equipa de investigação, foi o responsável pelo registo de todos os dados clínicos e por anonimizar a identificação dos participantes para os restantes membros da equipa.

1.3.2 Genotipagem

1.3.2.1 Extração do ADN

O ADN foi extraído das amostras de sangue obtidas, através da utilização do Wizard Genomic ADN Purification Kit da Promega®, seguindo as instruções do mesmo.

Todas as amostras foram armazenadas num local apropriado, a 4°C.

1.3.2.2 Amplificação do material genético por PCR *multiplex*

De modo a distinguir o genótipo “*null*” da GSTM1 (GSTM1*0/0) do genótipo “*present*” (GSTM1*1/1 e GSTM1*1/0) foi realizado PCR *multiplex* com a amplificação de um fragmento da beta-globulina, que serviu de controlo positivo, uma vez que o gene da β -globulina é *um housekeeping gene*.

A mistura de cada reação de PCR teve o volume total de 25 μ L, contendo 10 pmol de cada *primer*; 1,5 mM de MgCl₂; 100 nM de cada desoxinucleótido trifosfato (dNTP); 1 unidade de Taq ADN polimerase e 100 ng de ADN genómico.

Os *primers* utilizados foram os seguintes:

- GSTM1 forward: 5'- GAACTCCCTGAAAAGCTAAAG-3'
- GSTM1 reverse: 5'- GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3'
- β -globulina forward: 5'-CAACTTCATCCACGTTCCACC-3'

- β -globulina reverse: 5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3'

O PCR *multiplex* foi realizado recorrendo ao equipamento MyCycler Thermal Cycler da Bio-Rad®, tendo sido efetuada uma pré-incubação da mistura de reação a 95°C por 10 min. Posteriormente foram utilizadas as seguintes condições de PCR: 1 minuto a 95°C; 1 minuto a 56°C; 1 minuto a 72°C durante 30 ciclos e uma extensão final de 5 minutos a 72°C (128).

Os resultados tiveram de ser confirmados mediante uma nova genotipagem de 10% das amostras. Esta seleção foi realizada aleatoriamente e foram obtidos os mesmos resultados da primeira genotipagem.

1.3.2.2.1 Eletroforese em gel de agarose 2 %

Posteriormente, o ADN amplificado foi submetido a uma eletroforese em gel de agarose 2% com *Green Safe*. Assim, foi possível detetar à luz UV os vários produtos da amplificação do ADN, o que permitiu a identificação dos genótipos “*null*” e “*present*”.

Este processo foi iniciado com a pesagem de 2 gramas de agarose, às quais se adicionou 100 mililitros de tampão tris-acetato-EDTA (TAE), procedendo-se à sua mistura. Para auxiliar na dissolução, esta mistura foi colocada no micro-ondas até ocorrer a dissolução total, resultando numa solução transparente. Depois de se retirar a solução, esta foi arrefecida em água corrente.

O passo seguinte consistiu na adição de 100 μ L de *Green Safe* (agente intercalante de ácidos nucleicos), seguida de agitação para homogeneizar a solução.

O berço foi preparado, colocando-se o respetivo pente. De seguida, o gel foi vertido para o berço. Esperou-se até ocorrer a sua solidificação, só então é que o pente foi retirado, ficando os poços formados no gel de agarose.

De seguida, o berço com o gel solidificado foi colocado no equipamento da eletroforese, tendo sido necessário nivelar.

O *loading buffer* 6x ADN Loading Dye da Thermo Scientific® foi adicionado a todas as amostras.

O gel foi revelado através da radiação ultravioleta (UV), sendo registada a imagem para posterior análise.

1.3.2.3 Genotipagem por Real-Time PCR:

No presente trabalho, a técnica de Real-Time PCR foi aplicada para a determinação da dose do gene *GSTM1*, de modo a ser possível a distinção dos 3 genótipos da *GSTM1*, o genótipo *GSTM1*0/0*, o genótipo *GSTM1*1/1* e o genótipo *GSTM1*1/0*.

Inicialmente procedeu-se à validação da técnica de Real-Time PCR para a genotipagem do gene da GSTM1, sendo analisada a eficiência dos *primers* usados no PCR *multiplex*. Para tal, foram feitas diluições sucessivas do ADN genómico. A reação foi realizada em triplicado, com um volume final de 20µL, contendo uma mistura de 300nM de cada *primer* do gene da GSTM1 e de β-globulina; 10 µL de *Sybr Green I*, 1 µL de ADN e perfazendo o restante volume com água.

A mistura foi pré-incubada durante 10 minutos a 95°C. As condições utilizadas nos ciclos de PCR foram de 95°C durante 10 segundos; 58°C durante 10 segundos e 72°C durante 20 segundos, por 40 ciclos e por fim a temperatura foi aumentada até 95°C a uma taxa de 0,1°C/segundo, com início aos 68°C por 15 segundos. O equipamento utilizado foi o CFX Connect™ Real-Time PCR Detection System da Bio-Rad®.

Após ter sido confirmada uma eficiência dos *primers* entre 90 e 110%, procedeu-se ao Real-Time PCR para os casos em estudo, segundo as condições otimizadas. O objetivo deste Real-Time PCR foi avaliar se esta técnica permite distinguir o genótipo “*null*” do genótipo “*present*”, através da análise das curvas de *melting* das amostras.

Para obter os gráficos das curvas de *melting*, a fluorescência foi medida no comprimento de onda de 530 nm. Estes gráficos foram obtidos através do *software* do equipamento, o CFX Manager.

Para a análise das curvas de *melting*, foi realizada para cada amostra uma mistura com os *primers* da β-globulina e com os *primers* do gene da GSTM1, de modo a confirmar a genotipagem do genótipo “*null*” e do genótipo “*present*”, como foi descrito por *Tiwaweck et al* (131). Era esperado que as amostras apresentassem dois pontos de *melting*, um a aproximadamente 82,5°C e outro 87,5°C. O primeiro representa o ponto de fusão da GSTM1 e o último corresponde ao ponto de fusão da β-globulina (131).

Posteriormente, para quantificar a dose do gene GSTM1, foram feitas duas misturas, uma contendo os *primers* da β-globulina, *Sybr Green I* e ADN de cada amostra e outra com os *primers* da GSTM1, *Sybr Green I* e ADN de cada amostra. O Real-Time PCR foi realizado com as condições utilizadas na eficiência dos *primers* e para todos os casos com genótipo “*present*”. Desta forma, foi possível obter-se diferentes valores de *Cycle threshold* (Ct) e assim aplicar-se a fórmula descrita em *Girault et al* (132).

O método da dose de gene permite estimar o número de cópias de genes da GSTM1 através da diferença entre o gene alvo relativamente ao gene de referência, o gene da β-globulina (132). Isto significa que, através da técnica de Real-Time PCR, é possível determinar a quantidade de gene da GSTM1, o que permite a distinção dos 3 genótipos da GSTM1.

O resultado para o gene alvo, em relação à β -globulina, foi obtido através da seguinte equação (132):

$$\text{Dose do gene GSTM1} = 2^{(Ct \beta\text{globulina} - Ct \text{GSTM1})}$$

O Ct é definido como o ponto a partir do qual a fluorescência aumenta acima da linha de base.

Os dados do Real-Time PCR foram analisados recorrendo ao *software* do equipamento, o CFX Manager. A quantidade de gene amplificado numa amostra com o genótipo GSTM1*1/1 deverá ser superior à quantidade de gene amplificada numa amostra com o genótipo GSTM1*1/0 (133).

1.4 Resultados

1.4.1 Amplificação do material genético por PCR multiplex

Inicialmente realizou-se o PCR *multiplex* para todas as amostras, com o objetivo de identificar os genótipos “*null*” e “*present*”.

Posteriormente analisou-se os produtos de PCR por eletroforese em gel de agarose 2% com *Green Safe*. Consequentemente, distinguiu-se os indivíduos com o genótipo “*null*” e os indivíduos com genótipo “*present*”.

A presença do gene da GSTM1 é verificada pela presença de uma banda a 215 bp. No caso de ocorrer uma mutação que resulte na deleção deste gene, esta banda está ausente. Em relação ao gene da β -globulina, este é detetado pela presença de uma banda a 268 bp. Esta banda deve estar sempre presente, independentemente da presença ou ausência do gene da GSTM1. Deste modo, é possível assegurar que o ADN foi corretamente amplificado.

A figura 1.1 demonstra, a título de exemplo, os resultados da amplificação do material genético por PCR multiplex das amostras número 21, 22,23,24 e 25 do grupo em estudo.

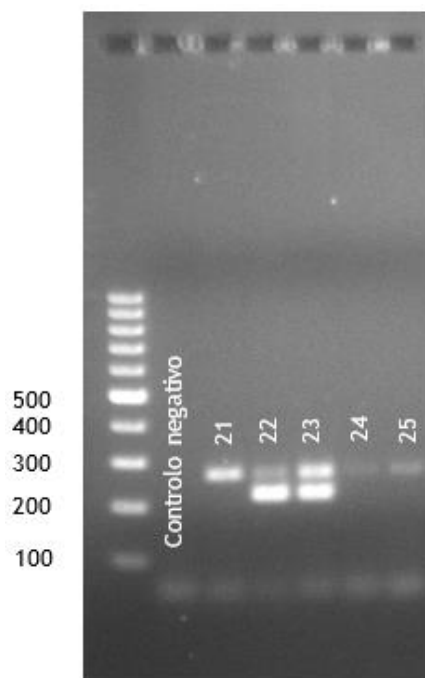


Figura 1.1 - A eletroforese em gel de agarose a 2% com *Green Safe* foi utilizada para avaliar os resultados da amplificação por PCR *multiplex* das amostras número 21 (gene da GSTM1 ausente), 22 (gene da GSTM1 presente), 23 (gene da GSTM1 presente), 24 (gene da GSTM1 ausente), 25 (gene da GSTM1 ausente) e o controlo negativo.

Tal como é facilmente visível, há amostras que apresentam uma banda e outras que apresentam duas bandas. A amostra número 21 possui apenas uma banda a 268 bp, que corresponde à banda do gene da β -globulina. Isto significa que se está na presença do genótipo “*null*” para a GSTM1. O mesmo acontece com as amostras número 24 e 25. No caso das amostras número 22 e 23 estas possuem duas bandas, uma a 268 bp e outra a 215 bp, o que permite concluir que são genótipo “*present*” para a GSTM1.

Após a análise de todas as eletroforeses é possível determinar que das 45 amostras provenientes das mulheres integradas no grupo de estudo, 24 possuem genótipo “*null*” e 21 têm genótipo “*present*” para a GSTM1.

1.4.2 Genotipagem por Real-Time PCR

Para a genotipagem por Real-Time PCR utilizamos a determinação da dose de gene.

Após a análise dos resultados obtidos na amplificação do ADN pela técnica de PCR *multiplex*, foi realizado o Real-Time PCR para as diferentes amostras com genótipo “*null*” e “*present*” para o gene da GSTM1.

Para a interpretação dos resultados obtidos a partir desta técnica, foi utilizado o *software* CFX Manager, que fornece uma série de dados importantes para a se proceder à determinação da dose de gene, assim como permite a obtenção dos gráficos das curvas de *melting*.

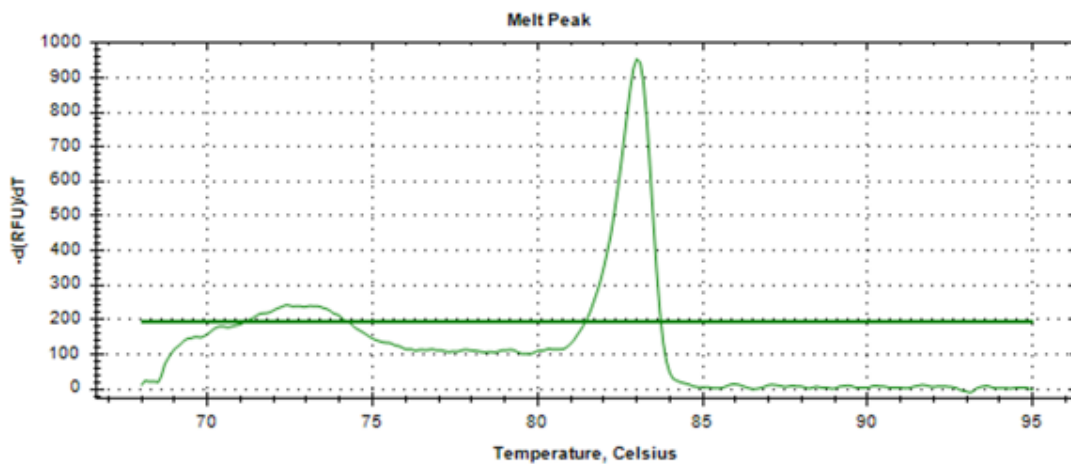
Numa etapa inicial foi avaliada a eficiência dos *primers* utilizados no PCR *multiplex* para estes poderem ser utilizados no Real-Time PCR. No caso dos *primers* da GSTM1 foi obtido uma eficiência ótima de 98,3%. No caso da otimização do *housekeeping gene*, a eficiência obtida foi de 120%, ligeiramente acima do esperado, que seria entre 90 e 110%.

1.4.2.1 Gráficos com as curvas de *melting*

O Real-Time PCR foi realizada para as diferentes amostras com genótipo “*null*” e “*present*”, de modo a confirmar a correta distinção destes dois genótipos da GSTM1.

Tal como mencionado anteriormente, quando o gene da enzima está presente são esperados dois picos, o pico da GSTM1 (82,5°C) e o pico da β -globulina (87,5°C) (131). No nosso caso os picos obtidos para a GSTM1 e para a β -globulina foram 79°C e 83°C, respetivamente.

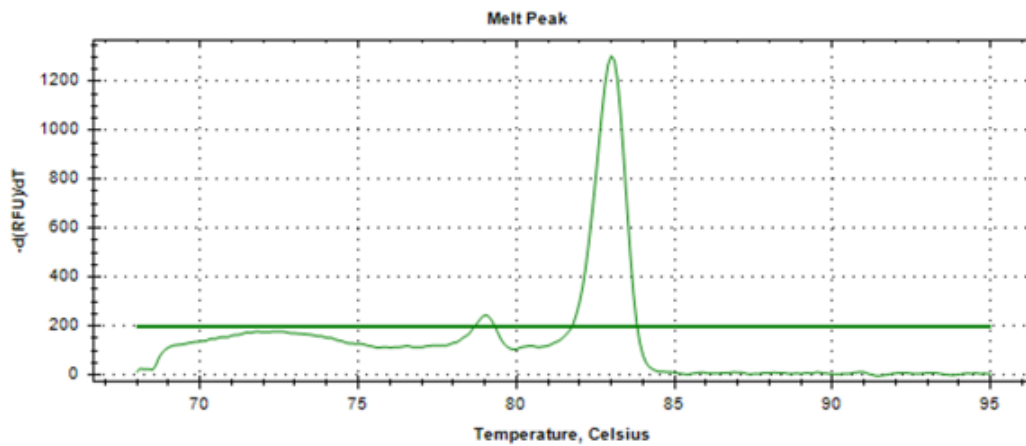
Como se pode observar pela figura 1.2, nos casos com genótipo “*null*” só há a amplificação do gene da β -globulina, com um pico de *melting* a 83°C e um pico a uma temperatura mais baixa, a 72,4°C, que corresponde a dímeros de *primers*.



Well	Fluor	Target	Content	Sample	Melt Temp
G05	SYBR		Unkn		72,40
G05	SYBR		Unkn		83,00

Figura 1.2 - Curva de *melting* da amostra número 10, que possui genótipo “*null*”.

Na figura 1.3 está representada uma curva de *melting* de uma amostra com genótipo “*present*”. Nestes casos verificam-se dois picos com os valores 79°C e 83°C, correspondentes à temperatura de *melting* da β -globulina e da GSTM1, respetivamente.



Well	Fluor	Target	Content	Sample	Melt Temp
H09	SYBR		Unkn		83,00
H09	SYBR		Unkn		79,00

Figura 1.3 - Curva de melting da amostra número 38 que possui genótipo “*present*”.

1.4.2.2 Determinação da dose de gene do gene GSTM1

Posteriormente, de modo a obter-se o valor de Ct para cada gene (β -globulina e GSTM1), procedeu-se à amplificação individual de cada gene, para os casos confirmados por PCR *multiplex* e Real-Time PCR como genótipo “*present*”. Esta metodologia permitiu, com recurso à fórmula seguinte, calcular a dose do gene GSTM1 de cada amostra (tabela 1.1).

$$\text{Dose do gene GSTM1} = 2^{(Ct \text{ da } \beta\text{-globulina} - Ct \text{ da GSTM1})}$$

Os resultados da aplicação da fórmula anterior estão apresentados na quinta coluna da tabela seguinte.

Tabela 1.1 - Ct da GSTM1 e da β -Globulina e resultados da determinação da dose de gene.

	Amostras	Ct da GSTM1	Ct da β -Globulina	$2^{(Ct\ da\ \beta\text{-globulina} - Ct\ da\ GSTM1)}$
1	3	25,41	23,94	0,361
2	6	26,11	25,12	0,503
3	9	22,85	20,99	0,275
4	11	23	21,06	0,261
5	12	26,97	25,8	0,444
6	13	30,94	27,68	0,104
7	14	24,03	21,49	0,172
8	15	23,41	21,6	0,285
9	19	26,45	25,6	0,555
10	22	22,27	21,67	0,660
11	23	23,37	20,69	0,156
12	26	26,01	24,28	0,301
13	29	22,71	22,02	0,620
14	32	28,5	26,2	0,203
15	33	23,12	20,64	0,179
16	35	22,33	20,3	0,245
17	38	24,05	23,28	0,586
18	40	23,41	22,17	0,423
19	41	21,91	21,31	0,660
20	43	26,96	24,69	0,207
21	44	28,6	29,25	1,569

O valor de *cut-off* é valores de dose de gene iguais ou superiores a 1. Isto significa que as amostras com valores de dose de gene iguais ou superiores a 1 são consideradas GSTM1*1/1, segundo Girault et al (132). Pela diferença de valores na dose de gene, verifica-se há um somente valor igual ou superior a 1, que é o da amostra número 44, sendo por isso a única amostra com genótipo GSTM1*1/1. Os restantes valores abaixo deste *cut-off*, cujo valor de dose de gene foi inferior a 1 e superior a 0, são amostras com genótipo GSTM1*1/0. Assim sendo, de 21 amostras com genótipo “present”, 20 possuem genótipo GSTM1*1/0 e apenas uma amostra (amostra número 44) possui o genótipo GSTM1*1/1.

1.5 Discussão dos resultados

O PCR *multiplex* realizado neste trabalho teve como objetivo a distinção dos genótipos “null” dos genótipos “present” da GSTM1. Esta técnica não permite a distinção dos 3 genótipos do gene desta enzima. Por esta razão, o objetivo principal deste trabalho foi distinguir os 3 polimorfismos do gene da GSTM1: o genótipo GSTM1*0/0; o genótipo GSTM1*1/0 e o genótipo GSTM1*1/1. Para que tal objetivo fosse alcançado foi aplicada e otimizada a técnica de Real-Time PCR.

1.5.1 Genotipagem por PCR *multiplex*

A técnica de PCR *multiplex*, anteriormente aplicada e validada para o gene da GSTM1 (127), permite distinguir os indivíduos com genótipo “*null*” dos indivíduos com genótipo “*present*”, não permitindo a identificação dos indivíduos com genótipo heterozigótico.

No que diz respeito à frequência do genótipo “*null*” da GSTM1, este foi detetado em 47,5% dos indivíduos em estudo. Este valor é similar ao encontrado na meta-análise de *Gare et al*, que concluiu que a frequência do genótipo “*null*” nos caucasianos é de cerca 53% (134). O grupo de investigação *Ramalhinho et al* encontrou uma percentagem também similar à encontrada por *Gare et al*, cerca de 59,8% dos indivíduos do seu grupo controlo possuíam o genótipo “*null*” (127).

1.5.2 Genotipagem por Real-Time PCR

Numa etapa inicial foi necessário realizar a otimização da eficiência dos *primers* para posterior utilização dos mesmos no Real-Time PCR. Utilizamos no estudo os mesmos *primers* que *Girault et al*.

No presente estudo, a otimização dos *primers* da GSTM1 obteve uma eficiência ótima de 98,3%. No caso da otimização do *housekeeping gene*, a eficiência obtida foi de 120%, este valor está ligeiramente acima do esperado, que seria entre 90 e 110%.

1.5.2.1 Análise dos gráficos das curvas de *melting*

As curvas de *melting* refletem a dissociação da dupla hélice do ADN, que ocorre com o aumento da temperatura (135).

Analisando as curvas das nossas amostras, é possível saber se ocorreu a amplificação do gene pretendido, que neste caso é o gene da GSTM1 e, deste modo, distinguir as amostras com genótipo “*null*” das amostras com genótipo “*present*”. Tal é possível devido à presença de um pico, cujo valor corresponde à temperatura necessária para a dupla hélice se separe e é uma propriedade única, que depende do tamanho da sequência de ADN e da composição dos nucleótidos (136).

No presente estudo, as amostras com genótipo “*present*” apresentaram dois picos, um à volta dos a 79°C e outro aos 83°C, correspondentes ao pico de *melting* do gene da GSTM1 e do gene da β -globulina, respetivamente. As amostras com genótipo “*null*” apresentaram apenas o pico da β -globulina. Estes resultados vão de encontro aos encontrados no trabalho desenvolvido por *Tiwaweck et al* (131).

Deste modo, pode-se concluir que o método de Real-Time PCR aplicado neste trabalho distinguiu o genótipo “*null*” do genótipo “*present*” do gene da GSTM1.

1.5.2.2 Determinação da dose de gene do gene GSTM1

A determinação da dose do gene GSTM1 teve por base os valores de Ct. O Ct corresponde ao número de ciclos que são necessários para que ocorra a iniciação da amplificação da sequência de ADN alvo presente nas amostras, acima da linha de base. Este valor permite quantificar as sequências amplificadas (137).

Como a quantidade inicial de ADN é difícil de precisar, a fórmula da determinação da dose de gene estabelece que deve ser utilizado um gene de referência, com a função de normalizar os resultados (132). No nosso caso foi utilizado um *housekeeping gene*, a β -globulina. Por esta razão, os valores de Ct utilizados no presente estudo são os valores do ponto onde o produto de PCR foi inicialmente detetado. Deste modo, foi possível determinar a dose de gene para todas as amostras com genótipo “*present*”. Assim, os valores da dose de gene podem ser agrupados em 3 grupos: dose de gene igual a 0, que corresponde ao genótipo GSTM1*0/0; dose de gene superior a 0 e inferior a 1, que corresponde ao genótipo GSTM1*1/0 e dose de gene superior a 1, que corresponde ao genótipo GSTM1*1/1 (132). No caso desenvolvido neste trabalho e que se encontra aqui descrito, o valor de *cut-off* foi considerado como o valor de dose de gene igual ou superior a 1. Isto significa que todos os valores iguais ou acima deste *cut-off* são amostras com genótipo GSTM1*1/1. Todos os valores de dose de gene inferiores a 1 e superiores a 0 são considerados amostras com genótipo GSTM1*1/0. Ao optar por escolher este *cut-off* tem-se a garantia que as amostras com valor igual ou superior a 1 são garantidamente genótipo homocigótico “*wild type*” (GSTM1*1/1).

Existe uma amostra com valor de dose de gene igual ou superior a 1 e 20 amostras com valores inferiores (tabela 1.1). As amostras com genótipo heterocigótico possuem menos quantidade amplificada do gene, pois apenas um alelo tem a presença do gene GSTM1. Estas amostras correspondem aos valores de dose de gene inferiores ao do *cut-off*. A amostra com genótipo GSTM1*1/1 possui mais quantidade de gene amplificado, uma vez que os dois alelos têm a presença do gene GSTM1, correspondendo à amostra com dose de gene valor superior ou igual ao do *cut-off*.

1.5.2.3 Comparação entre genotipagem do gene GSTM1 por PCR *multiplex* e Real-Time PCR

O Real-Time PCR é uma técnica vantajosa em diversos aspetos, mas a grande vantagem desta técnica em relação ao PCR *multiplex* é que permite quantificar a dose de gene. Recorrendo a PCR *multiplex* obtêm-se resultados semi-quantitativos (138).

O Real-Time PCR é também um método muito mais rápido e analisa vários genes simultaneamente (139,140). Esta técnica é ainda capaz de detetar mudanças muito subtis na expressão dos genes, quando estes apresentam níveis de expressão muito baixos (141).

No PCR *multiplex* a análise é efetuada no *end point*, ou seja, o produto amplificado é apenas analisado no final da reação. Para ser feita a avaliação, o PCR *multiplex* necessita de uma segunda técnica associada, que permita a separação das diferentes sequências de ADN amplificadas (142). No nosso caso, foi utilizada a eletroforese em gel de agarose a 2%. O facto de ser necessária manipulação após o PCR, potencia o risco de contaminação (136). Na técnica de Real-Time PCR como não é preciso qualquer tipo de processo adjacente, torna as amostras menos sujeitas a contaminações.

Tal como todos os outros métodos, o Real-Time PCR também possui algumas desvantagens, como por exemplo o facto de poder ocorrer inibição do PCR por compostos presentes em determinados fluidos biológicos (143).

A determinação dos 3 genótipos da GSTM1 recorrendo à técnica de Real-Time PCR tem vindo a ser utilizada e descrita noutros estudos científicos, para além dos já mencionados, e que serviram de molde aos métodos aplicados neste trabalho (83,133,144). A principal diferença entre eles é a forma de análise e quantificação do gene amplificado pretendido. Neste trabalho optou-se por escolher um método mais simples e mais prático, a determinação da dose de gene, que permitiu quantificar o gene GSTM1. Deste modo, conseguiu-se distinguir os 3 genótipos da GSTM1, algo que não era possível com o PCR *multiplex*.

Com este trabalho foi possível distinguir os 3 genótipos da GSTM1: o genótipo GSTM1*0/0; o genótipo GSTM1*171 e o genótipo GSTM1*1/0.

1.6 Conclusão

A análise dos gráficos das curvas de *melting* teve como objetivo validar a técnica para a distinção do genótipo “*null*” do genótipo “*present*” do gene da GSTM1.

A determinação dos valores da dose de gene das amostras com genótipo “*present*” possibilitou a distinção entre os genótipos GSTM1*1/0 e o genótipo GSTM1*1/1 para o gene da GSTM1, através da quantificação deste gene.

Através da utilização das condições otimizadas, a técnica de Real-Time PCR distinguiu os três genótipos, nomeadamente o genótipo GSTM1*1/0 do genótipo GSTM1*1/1, algo que não era possível com a técnica de PCR *multiplex*.

Este método é uma forma rápida, simples e que permite a distinção dos diferentes genótipos da GSTM1. Deste modo, é possível a rápida genotipagem dos 3 genótipos da GSTM1 utilizando a técnica de Real-Time PCR.

1.7 Perspetivas futuras

Uma vez cumprido o objetivo deste trabalho pretende-se no futuro aumentar o número das amostras analisadas com recurso à técnica de Real-Time PCR otimizada no presente trabalho.

De modo, a avaliar o risco do genótipo GSTM1*1/0 no cancro de mama. Este é um estudo que até à data não se tem conhecimento que tenha sido realizado e que pode ser de extrema importância no prognóstico do cancro da mama.

1.8 Referências bibliográficas

1. Pedraza AM, Pollán M, Pator-Barriuso R, Cabanes A. Disparities in breast cancer mortality trends in a middle income country. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134:1199-207.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources , methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2014;136:359-86.
3. Organization WH. Cancer country profiles - Portugal. 2014;
4. Campos CZ, Losi R, Carlos G, Coral E. Glutathione S-transferases deletions may act as prognosis and therapeutic markers in breast cancer. *Clin Exp Med.* 2017;
5. Soto-Quintana O, Zúñiga-González GM, Ramírez-Patiño R, Ramos-Silva A. Association of the GSTM1 null polymorphism with breast cancer in a Mexican population. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):13066-75.
6. Taningher M, Malacarne D, Izzotti A, Ugolini D, Parodi S. Drug metabolism polymorphisms as modulators of cancer susceptibility. *Mutation Res.* 1999;436:227-61.
7. Deshpande TM, Pandey AK, Shyama SK. Review article: breast cancer and etiology. *Trends Med.* 2017;17:1-7.
8. Solomon E, Borrow J, Goddard AD. Chromosome aberrations and cancer. *Sci Mag.* 1991;254:1153-60.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Review hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
10. Su Y, Shankar K, Rahal O, Simmen RCM. Bidirectional signaling of mammary epithelium and stroma : implications for breast cancer – preventive actions of dietary factors. *J Nutr Biochem.* 2011;22(7):605-11.
11. Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature.* 2001;411(May):342-8.
12. Hecht F, Pessoa CF, Gentile LB, Rosenthal D, Carvalho DP, Fortunato RS. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumor Biol.* 2016;
13. Liou G-Y, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic Res.* 2014;44(5).
14. Szatrowski TP, Nathan CF. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. *Cancer Res.* 1991;794-9.

15. Storz P. Reactive Oxygen Species in Tumor Progression. *Front Biosci.* 2005;10:1881-96.
16. Knaus U. The role of ROS in breast cancer metastasis. 2003;(May):0-9.
17. Kimi L, Ghatak S, Prakash R, Doris L. Relevance of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 gene polymorphism to breast cancer susceptibility in mizoram population, northeast india. *Biochem Genet.* 2015;
18. Özsoy A, Barça N, Dölek BA, Aktaş H, Elverici E, Araz L, et al. The relationship between breast cancer and risk factors: a single-center study. *Eur J Breast Heal.* 2017;13(November):145-9.
19. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(1):193-200.
20. Haroah PDPP, Ay NED, Uffy SD, Aston DFE, Onder BAJP, Human CRC, et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 1997;71:800-9.
21. Sun Y, Zhao Z, Yang Z, Xu F, Lu H, Zhu Z, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-97.
22. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-szatan K, Miotła P, Starostawska E. Review paper breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny.* 2015;14(3):196-202.
23. Anjum F, Razvi N, Maqbool A, Jahan N. A review of breast cancer risk factors. *Univers J Pharm Res.* 2017;2(5):40-5.
24. Yager J, Davidson N. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;270-82.
25. Russo H, Russo I., Grill C. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;102((1-5)):89-96.
26. Russo J, Ao X, Grill C, Russo IH. Pattern of distribution of cells positive for estrogen receptor and progesterone receptor in relation to proliferating cells in the mammary gland. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;53:217-27.
27. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ, et al. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4559-65.

28. Group ECW. Hormones and breast cancer. *Hum Reprod Update*. 2004;10(4):281-93.
29. Zhang Q, L.Aft R, L.Gross M. Estrogen carcinogenesis: specific identification of estrogen-modified nucleobases in breast tissue from women. *Chem Res Toxicol*. 2009;21(8):1509-13.
30. Santen RJ, Yue W, Wang J. Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids*. 2014;
31. Marchbanks P, McDonald J, Wilson H et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2025-32.
32. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE et al. Oral Contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;(3):1-13.
33. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Manson JE, Langer D, Pettinger M, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the women's health initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol*. 2009;167(12):1407-15.
34. Women M, Collaborators S. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362:419-27.
35. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nat Publ Gr*. 2011;8(11):669-76.
36. Redondo CM, Gago-Domínguez M, Ponte SM, Castelo ME, Jiang X, Garcá AA. Breast feeding, parity and breast cancer subtypes in a spanish cohort. *PLoS One*. 2012;7(7):1-7.
37. Dall GV, Britt KL. Estrogen effects on the mammary gland in early and late life and breast cancer risk. *Front Oncol* [Internet]. 2017;7(May):1-10. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2017.00110/full>
38. Group C, Cancer B. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1141-51.
39. Sisti JS, Bernstein JL, Lynch CF, Reiner AS, Mellemkjaer L, Brooks JD, et al. Reproductive factors, tumor estrogen receptor status and contralateral breast cancer risk: results from the WECARE study. *Springerplus*. 2015;
40. Hamilton AS, Mack TM. Puberty and genetic susceptibility to breast cancer in a case-control study in twins. *N Engl J Med*. 2003;2313-22.
41. Ewertz M, Stephen WD, li HA, Le GK V, Lund E, Meirik O, et al. Age of first birth, parity

- and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from nordic countries. *Int Union Against Cancer*. 1990;603:597-603.
42. Huo D, Adebamowo CA, Ogundiran TO, Akang EE, Campbell O, Adenipekun A, et al. Parity and breastfeeding are protective against breast cancer in nigerian women. *Br J Cancer*. 2008;98(November 2007):992-6.
 43. Babalou A. The association of parity and breastfeeding with breast Cancer : a review. *Heal Sci J*. 2017;11(1:488):1-5.
 44. Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocrine-Related Cncer*. 2010;14(2007):907-33.
 45. Anstey EH, Shoemaker ML, Barrera CM, Neil MEO, Verma AB, Holman DM. Breastfeeding and breast Cancer risk reduction - implications for black mothers. *Am J Prev Med*. 2017;53(3):S40-6.
 46. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Srinakarin J, Hirunpat S, et al. Risk factors of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific J Public Heal*. 2013;25:368-87.
 47. Giudici F, Scaggiante B, Scomersi S, Bortul M, Tonutti M, Zanconati F. Breastfeeding: a reproductive factor able to reduce the risk of luminal B breast cancer in premenopausal white women. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(3):217-24.
 48. Sarmanova J, Simona S, Gut I, Mrhalova M, Kodet R, Roth Z, et al. Breast cancer: role of polymorphisms in biotransformation enzymes. *Eur J Hum Genet*. 2004;12:848-54.
 49. Collins A, Ioannis P. The genetics of breast cancer: risk factors for disease. *Appl Clin Genet*. 2011;4:11-9.
 50. Walsh T, King M. Ten genes for inherited breast cancer. *Cancer Cell*. 2007;2(February):2006-8.
 51. Han M, Zheng W, Cai Q, Gao Y, Zheng Y, Bolla MK, et al. Evaluating genetic variants associated with breast cancer risk in high and moderate-penetrance genes in asians. *Carcinogenesis*. 2017;38(5):511-8.
 52. Zhang B, Beeghly-Fadiel A, Long J, Zheng W. Genetic variants associates with breast cancer risk: comprehensive field synopsis, meta-analysis, and epidemiologic evidence. *Lancet Oncol*. 2012;12(5):477-88.
 53. Bao PP, Shu XO, Zheng Y, Cai H, Ruan ZX, Gu K, et al. Fruit, vegetable, and animal food intake and breast cancer risk by hormone receptor status. *Nutr Cancer*.

2013;64(6):806-19.

54. Rinaldi S, Peeters PHM, Bezemer ID, Dossus L, Biessy C, Sacerdote C. Relationship of alcohol intake and sex steroid concentrations in blood in pre- and post-menopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control*. 2006;17:1033-43.
55. Scoccianti C, Lauby-secretan B, Bello P, Chajes V, Romieu I. Female breast cancer and alcohol consumption. *Am J Prev Med*. 2014;46(3):S16-25.
56. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, Vecchia C La. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast Cancer : update 2012. *Alcohol Alcohol*. 2012;47(3):204-12.
57. Parkin DM, Boyd L. Cancers attributable to overweight and obesity in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011;105(S2):S34-7.
58. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer*. 2010;46(14):2593-604.
59. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing , type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sport Med*. 2008;42:636-47.
60. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and breast cancer. *Environ Mol Mutagen*. 2002;126(September 2001):119-26.
61. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2015;136:2204-9.
62. Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, Falk RT, Gram IT, Luo J, et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2017;(December 2016):881-93.
63. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, Leeuwen FE Van, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10 , 159 Cases from 12 studies. *PLoS Med*. 2010;7(5).
64. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thu B. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(June):1736-47.
65. Cianfrocca M, Goldstein L. Prognostic and predictive factors in early-stage breast

- cancer. *Oncologist*. 2004;9:606-16.
66. Stankov A, Ramirez MT. Prognostic factors and recurrence in breast cancer: experience at the National Cancer Institute of Mexico. *ISRN Oncol*. 2012;2012(Lvi):1-7.
 67. Nicolini A, Giardino R, Carpi A, Ferrari P, Anselmi L, Colosimo S, et al. Metastatic breast cancer: an updating. *Biomed Pharmacother*. 2006;60:548-56.
 68. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galv P, Gaba L, Díez M, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*. 2015;24:26-35.
 69. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:245-R262.
 70. Wang X, Huang ZH. Predictive potential role of glutathione S -transferase polymorphisms in the prognosis of breast cancer. *Genet Mol Res*. 2015;51(3):10236-41.
 71. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO - ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3) special article. *Ann Oncol*. 2017;28(1):16-33.
 72. Oliveira A, Oliveira Rodrigues F, Santos R, Rozenowicz R, Barbosa de Melo M. GSTT1, GSTM1, and GSTP1 polymorphisms as a prognostic factor in women with breast cancer. *Genet Mol Res*. 2014;13(2):2521-30.
 73. Zhang J, Wu Y, Hu X, Wang B, Wang L, Zhang S. GSTT1, GSTP1, and GSTM1 genetic variants are associated with survival in previously untreated metastatic breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(62):105905-14.
 74. Kong X, Li Z, Li X. GSTP1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms as predictors of response to chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;
 75. Zhou L, Huang A, Zhang D. Genetic variability of glutathione S -transferases influences treatment outcome of breast cancer. *Tumor Biol*. 2015;
 76. Mishra A, Chandra R, Mehrotra PK, Bajpai P, Agrawal D. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphism and response to neoadjuvant chemotherapy (CAF) in breast cancer patients. *Surg Today*. 2011;41(4):471-6.
 77. Campos CZ, Losi Guembarovski R, de Oliveira CEC, Banin Hirata BK, Vitiello GAF, Dias FL, et al. Glutathione S-transferases deletions may act as prognosis and therapeutic markers in breast cancer. *Clin Exp Med*. 2017;1-9.

78. Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione- S-transferase family of enzymes. *Mutat Res.* 2001;482:21-6.
79. Rossini A, Rapozo DCM, Amorim, Lídia M F et al. Frequencies of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms in a brazilian population. *Genet Mol Res.* 2002;1(3):233-40.
80. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione Transferases. *AnnuRevPharmacolToxicol.* 2005;45:51-88.
81. Ali M, Ibrahim AT, Ibrahim MT, Salem AHA. Deletion polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1 in the tunisian population. *Am J Med Stud.* 2015;3(1):8-12.
82. Song Z, Shao C, Feng C, Al E. Association of glutathione S -transferase T1, M1, and P1 polymorphisms in the breast cancer risk: a meta-analysis. *Ter Clin risk Manag.* 2016;12:763-9.
83. Bhattacharjee P, Somnath P, Banerjee M, Patra D, Priyam B, Ghoshal N, et al. Functional compensation of glutathione M1 (GSTM1) null by another GST superfamily member, GSTM2. *Sci Rep.* 2013;
84. Dourado DF, Fernandes PA, Ramos MJ. Mammalian cytosolic glutathione transferases. *Curr protein Pept Sci.* 2008;9(4):325-37.
85. Doukali H, Ben Salah G, Hamdaoui L, Hajjaji M, Tabebi M, Ammar-Keskes L, et al. Oxidative stress and Glutathione S-Transferase genetic polymorphisms in medical staff professionally exposed to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol.* 2017;93(7):697-704.
86. Board PG, Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology. *BBA - Gen Subj.* 2013;1830(5):3267-88.
87. Pickett CB, Lu AYH. Glutathione s-transferases: gene structure, regulation, and biological function. *Annu Rev Biochem.* 1989;(58):743-64.
88. Armstrong RN. Structure, catalytic mechanism, and evolution of the glutathione transferases. *Chem ResToxicol.* 1997;10(96):2-18.
89. Laborde E. Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death. *Nature.* 2010;17(9):1373-80.
90. Nebert DW, Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family. *Hum Genomics.* 1(6):460-4.
91. Raza H. Dual localization of Glutathione S-Transferase in the cytosol and mitochondria: implications in oxidative stress, toxicity and disease. 2012;278(22):4243-51.

92. Singh S. Cytoprotective and regulatory functions of glutathione S - transferases in cancer cell proliferation and cell death. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;
93. Ginsberg G, Smolenski S, Hattis D, Guyton KZ, Johns DO, Sonawane B. Critical reviews genetic polymorphism in Glutathione Transferases (GST): population distribution of GSTM1 , T1 , and P1 conjugating activity. *J Toxicol Environ Health.* 2009;(August 2013):37-41.
94. Hayes JD, Strange C. Glutathione S-Transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology.* 2000;61:154-66.
95. Jakobsson P, Morgenstern R, Mancini J, Ford-hutchinson A, Persson B. Common structural features of MAPEG – A widespread superfamily of membrane associated proteins with highly divergent functions in eicosanoid and glutathione metabolism. *Protein Sci.* 1999;8:689-92.
96. Tew KD, Townsend DM. Glutathione-S-Transferases As Determinants of Cell Survival and Death. *Antioxid Redox Signal.* 2012;17(12):1728-37.
97. Wu B, Dong D. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci.* 2012;33(12):656-68.
98. Yadav P, Chatterjee A, Bhattacharjee A. Genomics data identification of deleterious nsSNPs in α , μ , π and θ class of GST family and their influence on protein structure. *Genomics Data.* 2014;2:66-72.
99. Josephy PD. Genetic variations in human Glutathione Transferase Enzymes: significance for pharmacology and toxicology personalized medicine: a perspective. *Hum Genomics Proteomics.* 2010;2010:1-14.
100. Polimanti R, Carboni C, Baesso I, Piacentini S, Iorio A, Franco G, et al. Genetic variability of glutathione S-transferase enzymes in human populations : Functional inter-ethnic differences in detoxification systems. *Gene.* 2013;512(1):102-7.
101. Di Pietro G, Magno LA V, Rios-Santos F. Glutathione S-transferases: an overview in cancer research. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(2):153-70.
102. Pahwa S, Sharma R, Singh B. Role of Glutathione S-Transferase in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(1):5-8.
103. El-gazzar TF, El-dahdouh SS, El-mahalawy II, El-aty HEA, Tayel SI. Role of glutathione S-transferase P-1 (GSTP-1) gene polymorphism in COPD patients. *Egypt J Chest Dis*

- Tuberc. 2016;65:739-44.
104. Hosgood DH, Berndt SI, Lan Q. GST genotypes and lung cancer susceptibility in Asian populations with indoor air pollution exposures: a meta-analysis. *Mutat Res.* 2008;636:134-43.
 105. Berber U, Yilmaz I, Yilmaz O, Haholu A, Ates F, Demirel D. CYP1A1 (Ile 462 Val), CYP1B1 (Ala 119 Ser and Val 432 Leu), GSTM1 (null), and GSTT1 (null) polymorphisms and bladder cancer risk in a turkish population. *Asia Pacific J Cancer Prev.* 2013;14:3925-9.
 106. Hashemi M, Eskandari-Nasab E, Fazaeli M, Rezaei H. Association between polymorphisms of glutathione and breast cancer risk in a sample Iranian population. *Biomarkers Med.* 2012;6(6):797-803.
 107. Kiran B, Karkucak M, Ozan H, Yakut T, Ozerkan K, Sag S, et al. GST (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) polymorphisms in the genetic susceptibility of Turkish patients to cervical cancer. *J Gynecol Oncol.* 2010;21(3):169-73.
 108. Taylor P, Rihs H, Triebig G, Werner P, Rabstein S, Heinze E, et al. Association between genetic Polymorphisms in styrene-Metabolizing enzymes and Biomarkers in styrene-exposed workers association Between genetic polymorphisms in styrene-metabolizing enzymes and biomarkers in styrene-exposed workers. *J Toxicol Environ Heal Part A.* 2008;71:866-73.
 109. Li D, Wang B, Feng G, Xie M, Wang L, Gao R. Effect of the GSTM1 genotype on the biomarkers of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: meta-analysis. *Int J Occup Med Environ Health.* 2017;30:177-201.
 110. Korsh J, Shen A, Aliano K, Davenport T. Polycyclic aromatic hydrocarbons and breast cancer: a review of the literature. *Breast Care.* 2015;10:316-8.
 111. Morris JJ, Seifter E. The role of aromatic hydrocarbons breast cancer. *Med Hypotheses.* 1992;(1):177-84.
 112. Li D, Dhingra K, Hittelman WN. Aromatic DNA adducts in adjacent tissues of breast cancer patients: clues to breast cancer etiology. *Cancer Res.* 1996;287:287-94.
 113. Xue W, Warshawsky D. Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: a review. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;206:73-93.
 114. Liu M, Chen L, Zhou R, Wang J. Association between GSTM1 polymorphism and DNA adduct concentration in the occupational workers exposed to PAHs: a meta-analysis.

- Gene. 2013;519(1):71-6.
115. Amer MA, Ghattas MH. Influence of glutathione S-transferase polymorphisms on type-2 diabetes mellitus risk. *Genet Mol Res.* 2011;10(4):3722-30.
 116. Yang M, Xing L. Association between GSTM1 null genotype and coronary artery disease risk : a meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2014;20:1550-5.
 117. Grubisa I, Otasevic P, Vucinic N, Milicic B, Jozic T, Krstic S, et al. Combined GSTM1 and GSTT1 null genotypes are strong risk factors for atherosclerosis in a Serbian population. *Genet Mol Biol.* 2018;41:35-40.
 118. Jafarian Z, Saliminejad K, Kamali K, Ohadi M, Nasehi L, Reza H, et al. Association of glutathione S-transferases M1 , P1 and T1 variations and risk of late-onset Alzheimer ' s disease. *Neurol Res.* 2017;6412(October):0.
 119. Matakova T, Sivonova M, Halasova E, Mistuna D, Dzian A, Berzinec P, et al. Gene polymorphisms of biotransforming enzymes (GSTs) and their association with lung cancer in the slovakian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;14:275-9.
 120. Gorukmez O, Yakut T, Gorukmez O, Sag SO, Topak A, Sahinturk S, et al. Glutathione S-transferase T1, M1 and P1 genetic polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer in Turkey. *Asia Pacific J Cancer Prev.* 2016;17:3855-9.
 121. Li J, Xu W, Liu F, Huang S, He M. GSTM1 polymorphism contribute to colorectal cancer in asian populations: a prospective. *Nat Publ Gr.* 2015;(July):1-8.
 122. Zhang Z, Hao K, Shi R, Zhao G, Jiang G, Song Y, et al. Glutathione S -Transferase M1 (GSTM1) and Glutathione S -Transferase T1 (GSTT1) null polymorphisms, smoking, and their interaction in oral cancer : a huge review and meta-analysis editor's note. *Am J Epidemiol.* 2018;173(8):847-57.
 123. Salinas-sánchez AS, Sánchez-sánchez F, Donate-moreno MJ, Rubio-del-campo A, Gimenez-bachs JM, Lorenzo-romero JG, et al. Polymorphic deletions of the GSTT1 and GSTM1 genes and susceptibility to bladder cancer. *BJU Int.* 2010;107:1825-32.
 124. Liping M, Biyang L, Lingxiao, Guo et al. GSTM1 and GSTT1 Gene polymorphisms, gene-gene interaction, and esophageal carcinoma risk: evidence from an updated meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2018;22(1):1-9.
 125. Bansal VK, Rajan K, Sharma A, Paliwal P. Prospective case - control study to evaluate the role of Glutathione S Transferases (GSTT1 and GSTM1) gene deletion in breast carcinoma and its prognostic significance. *Indian J Surg.* 2015;77:1067-72.

126. Xu S, Wang Y, Roe B, Pearson WR, Deletion GG. Characterization of the human class mu Glutathione S -Transferase gene cluster and the GSTM1 deletion. *J Biol Chem.* 1998;273(6):3517-27.
127. Ramalinho AC, Fonseca Moutinho JA, Breitenfeld L. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 genotypes and breast cancer risk: a study in a portuguese population. *Mol Cell Biochem.* 2011;355(1-2):265-71.
128. Ramalinho AC, Fonseca Moutinho JA, Breitenfeld L. Positive association of polymorphisms in estrogen biosynthesis gene, CYP19A1, and metabolism, GST, in breast cancer susceptibility. *DNA Cell Biol.* 2012;31(6):1100-6.
129. Jaramillo-Rangel G, Ortega-Martínez M, Cerda-Flores RM, Barrera-Saldaña HA. Polymorphisms in GSTM1, GSTT1, GSTP1, and GSTM3 genes and breast cancer risk in northeastern Mexico. *Genet Mol Res.* 2015;14(2):6465-71.
130. Tang J, Zhou Q, Zhao F, Wei F, Bai J, Xie Y, et al. Association of glutathione S-transferase T1 , M1 and P1 polymorphisms in the breast cancer risk: a meta-analysis in asian population. 2015;8(8):12430-47.
131. Tiwawech D, Chindavijak S, Karalak A, Ishida T. Real-Time PCR assay for rapid detection of GSTM1 polymorphism in nasopharyngeal carcinoma patients. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2008;9:233-8.
132. Girault I, Lidereau R, Bièche I. Trimodal GSTT1 and GSTM1 genotyping assay by Real-Time PCR. *Int J Biol markers.* 2005;20(2):81-6.
133. Bediaga NG, Alfonso-sánchez MA, Renobales M De, Rocandio AM, Arroyo M, Pancorbo MM De. GSTT1 and GSTM1 gene copy number analysis in paraffin-embedded tissue using quantitative real-time PCR. *Anal Biochem.* 2008;378:221-3.
134. Garte S, Gaspari L, Alexandrie A, Ambrosone C, Autrup H, Autrup JL, et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. 2001;10(96):1239-48.
135. Barbara D, Vandesompele J, Hellemans J. Accurate and objective copy number profiling using real-time quantitative PCR. *Methods.* 2010;50(4):262-70.
136. Valasek MA, Repa JJ. The power of real-time PCR. *Adv Pshysiol Educ.* 2005;29:151-9.
137. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative Ct method. *Nature.* 2008;3(6):1101-8.
138. Navarro E, Serrano-heras G, Castaño MJ, Solera J. Real-time PCR detection chemistry. *Clin Chim Acta.* 2015;439:231-50.

139. Fraga D, Meulia T, Fenster S. Real-Time PCR. *Current Protocols Essential Laboratory Techniques*. 2008. p. 1-34.
140. Seifi M, Ghasemi A, Heidarzadeh S, Khosravi M, Namipashaki A, Soofiany VM, et al. Overview of Real-Time PCR principles. 2012;(May 2012):405-41.
141. Luu The V, Paquet N, Calvo E, Cumps J. Improved real-time RT-PCR method for high-throughput measurements using second derivative calculation and double correction. *Biotechniques*. 2005;38(2):287-93.
142. Pryor RJ, Wittwer CT. Real-Time Polymerase Chain Reaction and melting curve analysis. *Methods Mol Biol*. 336:19-32.
143. Wilson IANG. Inhibition and facilitation of nucleic acid amplification. *Appl Environ Microbiol*. 1997;63(10):3741-51.
144. Nørskov MS, Frikke-schmidt R, Loft S, Tybjærg-hansen A. High-throughput genotyping of copy number variation in Glutathione S-Transferases M1 and T1 using real-time PCR in 20 , 687 individuals. *Clin Biochem*. 2009;42(3):201-9.

Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Comunitária

2.1 Introdução e localização

Atualmente, a farmácia comunitária é um dos primeiros locais onde os portugueses se dirigem para tentar resolver questões relacionadas com a saúde (1). Esta preferência é resultado da elevada qualidade dos cuidados prestados neste local, visto que são baseados em conhecimentos técnico-científicos adequados (2). Para além disto, existem determinados serviços na farmácia, como a revisão da medicação e a promoção da utilização dos medicamentos genéricos, que contribuem para que o farmacêutico comunitário tenha um papel importantíssimo na saúde da comunidade, promovendo a correta utilização dos medicamentos (1).

A componente de estágio relacionada com a farmácia comunitária teve lugar na Farmácia Nova de Mesão Frio (FNMF), durante o período compreendido entre o dia 19 de janeiro de 2017 e o dia 6 de abril de 2018, sendo realizado sobre a orientação da farmacêutica adjunta, a Dra. Susana Silva e com a supervisão do diretor técnico (DT) e proprietário, Dr. Sérgio António de Andrade Silva Cardoso.

Esta farmácia encontra-se aberta de segunda-feira a domingo, das 9 horas até às 20 horas, inclusive feriados nacionais. Está localizada no concelho de Mesão Frio, distrito de Vila Real. Esta vila situa-se geograficamente num planalto no sopé da Serra do Marão, a 380 metros de altitude, entre o rio Douro e os afluentes Teixeira e Sermanha. É um dos concelhos mais pequenos do nosso país, com cerca de 5000 habitantes. É nesta pequena vila que tem início a Região Demarcada do Douro Vinhateiro, considerada Património da Humanidade pela Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) (3).

O estágio em farmácia comunitária tem como principal objetivo a aplicação e consolidação dos conhecimentos teóricos e práticos adquiridos durante os cinco anos do ciclo de estudos em Ciências Farmacêuticas. Para além disto, possibilita a integração dos alunos num ambiente profissional real, contribuindo para a formação de profissionais de excelência, dotados de uma boa capacidade de solucionar os mais diversos problemas inerentes à prática farmacêutica na farmácia comunitária.

2.2 Recursos humanos

Os recursos humanos são importantíssimos para o bom funcionamento de uma farmácia comunitária. De acordo com o Regime Jurídico das Farmácias de Oficina, o Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto de 2007, posteriormente alterado pelo Decreto-Lei nº171/2012, de 1 de agosto de 2012, as farmácias devem dispor de, pelo menos, um DT e de outro farmacêutico (excetuando quando se verificam as situações previstas no artigo 57º-A do Decreto-Lei nº171/2012, de 1 de agosto de 2012). Neste mesmo decreto-lei, também está descrito o quadro não farmacêutico, no qual estão inseridos os técnicos de farmácia e outros profissionais devidamente habilitados, com formação certificada e adequada (4).

A FNMF cumpre o que está previsto na legislação, sendo que dispõe de uma equipa composta por profissionais de excelência, que baseiam as suas relações na interajuda, proatividade, dinamismo e respeito mútuo. É com enorme satisfação que tomo a liberdade de a apresentar:

- Dr. Sérgio Cardoso - DT e proprietário;
- Dra. Susana Silva - farmacêutica adjunta;
- Laura Almeida - técnica de diagnóstico e terapêutica;
- Sílvia Correia da Silva - técnica de diagnóstico e terapêutica;
- Anabela Alves - ajudante técnica.

O DT tem funções indispensáveis, que contribuem para o correto desempenho da farmácia comunitária. É responsável por todos os atos farmacêuticos realizados na farmácia; tem de garantir que os utentes são esclarecidos sobre o correto modo de utilização dos medicamentos; deve promover o uso racional do medicamento; tem de assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) são dispensados aos utentes que não apresentem receita médica somente em casos de força maior; deve garantir a dispensa de medicamentos e produtos em bom estado de conservação, assim como a correta higiene e segurança da farmácia; deve assegurar o aprovisionamento suficiente de medicamentos; tem de zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia esteja sempre aseado e limpo. Por último, deve verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica e assegurar que os princípios e deveres previstos na legislação reguladora da atividade farmacêutica são cumpridos. Para o cumprimento de todas as suas funções, o DT pode ser assistido por outro farmacêutico ou por outros profissionais habilitados que façam parte do quadro da farmácia (4).

Como foi perceptível ao longo do decorrer do estágio, uma boa comunicação e articulação entre o DT e os demais profissionais permite que sejam prestados cuidados de saúde de boa qualidade e que a farmácia funcione adequadamente. Também contribuí para que exista um bom ambiente profissional.

2.3 Instalações e equipamentos

A FNMF encontra-se devidamente identificada no exterior, com o seu nome escrito em letras visíveis e pela característica cruz verde, onde são facultadas informações aos utentes, como a hora e a temperatura. Possui uma pequena rampa, o que facilita o acesso aos utentes que apresentem mobilidade reduzida, respeitando o disposto no Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto de 2007 (4), bem como o que está previsto nas normas do “Manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária” (2). Do exterior, é ainda possível visualizar duas montras destinadas à exposição de campanhas de dermocosmética e outros produtos de saúde e bem-estar. Na porta da farmácia, encontra a informação relativamente ao horário de funcionamento.

No espaço interior, a farmácia possui uma ampla área de atendimento, bem iluminada e com um ambiente aprazível, com expositores de dermocosmética, puericultura, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e produtos destinados à geriatria, de ambos os lados e por trás do balcão de atendimento. Neste local estão colocadas informações importantes, como o facto de dispor de Livro de Reclamações e a explícita proibição de fumar neste local. Para além disto, a FNMF dispõe de sinais de emergência, alarme de incêndio e vários extintores.

Todos os produtos expostos estão identificados, facilitando o reconhecimento dos mesmos por parte dos utentes. Neste mesmo espaço, também há um pequeno local com duas cadeiras, para usufruto dos utentes, assim como um espaço lúdico para crianças e uma balança eletrónica. É preciso salientar que a identificação do DT e proprietário, o Dr. Sérgio Cardoso, se encontra afixada numa das paredes, num local visível.

Possui três balcões de atendimento de dimensões adequadas, no qual estão dois computadores, que permitem a assistência a mais do que um utente. Também dispõe de um gabinete de atendimento personalizado, onde são prestados os serviços, como a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (glicémia capilar, triglicéridos, colesterol total e pressão arterial) e a realização de testes de gravidez. O preço associado a cada um destes serviços está colocado na porta do gabinete e no seu interior (Anexo 2.1). Existe uma outra sala, utilizada para reuniões e para outros serviços que a farmácia possui esporadicamente, como o aconselhamento dermocosmético. Está dotada de uma casa de banho, disponível para os profissionais e para qualquer utente que necessite.

Para além de tudo o que foi mencionado, existe ainda uma zona posterior ao balcão de atendimento. Nesta zona, encontra-se a área de armazenamento de medicamentos de uso humano, dotada de gavetas adequadas à prática da farmácia, organizadas por ordem alfabética do princípio ativo ou nome comercial. Também existe um frigorífico para serem guardados todos os medicamentos que necessitem de estar a temperaturas controladas. Há ainda um conjunto de prateleiras onde são guardados os excedentes dos medicamentos para

uso humano, igualmente organizados por ordem alfabética. Os medicamentos de uso veterinário, dispositivos médicos, produtos fitofarmacêuticos, produtos dietéticos infantis e para alimentação especial encontram-se num outro conjunto de prateleiras, que estão também devidamente identificadas. Todos os produtos de dermocosmética que não se encontram expostos na área do público estão armazenados em armários no armazém. Neste mesmo local, encontra-se a área de receção e conferência de encomendas, que é constituída por um balcão, um computador com leitor ótico e uma impressora, que permite a realização, receção e conferência das encomendas. Possui também um telefone e uma impressora multifunções. O telefone é útil para contactar, quando necessário, os fornecedores e os utentes. Este espaço serve igualmente para se etiquetar os produtos que têm de ser marcados na farmácia. Existe um laboratório equipado com todo o material para a preparação de medicamentos, tal como está previsto na legislação. A farmácia tem ainda um segundo andar, onde está o escritório do DT e proprietário.

É de máxima importância referir que todas as superfícies existentes são laváveis e adequadas. A sua limpeza é frequentemente, o que permite que a farmácia se encontre sempre limpa e asseada, proporcionando um ambiente acolhedor e confortável.

A FNMF tem todo o equipamento necessário à sua atividade. A balança disponível para os utentes se pesarem, os sensores de monitorização da temperatura e da humidade, o frigorífico e a balança existente no laboratório são alvo de calibrações periódicas, por um organismo externo certificado. Os aparelhos de medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos também são verificados e calibrados internamente com alguma frequência, recorrendo a soluções controlo apropriadamente adquiridas.

2.3.1 Secção de dermocosmética

A dermocosmética é uma parte muito importante na farmácia nos tempos de hoje e a FNMF não é exceção. Para satisfazer as necessidades e preferências dos utentes, a farmácia em questão escolheu explorar principalmente duas linhas de dermocosmética, a Galénic® e a Avène®. Estas possuem dois grandes conjuntos de lineares, em que os produtos se encontram organizados de acordo com a sua função. Existem ainda lineares dedicados apenas aos cuidados capilares da linha Klorane Capilar®. Para além destas, de forma a dispor de uma maior oferta aos seus utentes e devido à procura esporádica, a farmácia possui outras linhas de dermocosmética, como: A-Derma®; Aveeno®; Bioderma®; D'Aveia®; Ducray®; Elancyl®; Isdin®; La Roche Posay®; Lutsine®; Neutrogena® e Uriage® (Anexo 2.2).

Durante o estágio, tive a oportunidade de observar aconselhamentos a nível dermocosmético, visto que os utentes procuram a farmácia para obter produtos desta natureza ou quando possuem algum problema dermatológico menor.

É importante salientar que a dermocosmética é uma área muito vasta e complexa. Por isso, o farmacêutico deve esforçar-se por procurar formações adequadas, nomeadamente nas linhas exploradas na farmácia. Também necessita de se manter sempre atualizado, uma vez que as linhas de dermocosmética estão sempre a introduzir novos produtos ou a melhorar as suas formulações. Tudo isto tem como objetivo a prestação do melhor aconselhamento aos utentes.

2.3.2 Secção de puericultura e nutrição/dietética infantil

A FNMF possui uma grande área dedicada à puericultura, oferecendo uma elevada diversidade de produtos infantis aos seus utentes (Anexo 2.3). A razão que levou a farmácia a decidir ter uma secção exclusivamente relacionada com este tipo de produtos advém da procura por parte dos utentes. Há uma grande preferência em adquiri-los na farmácia, em virtude da confiança depositada nos aconselhamentos que lhes são prestados.

Numa das paredes da ampla área de atendimento, existem vários lineares dedicados à puericultura e nutrição/dietética infantil. Neste local, estão disponíveis diversos produtos de cuidado de pele de bebé, nomeadamente: Klorane Bébe®; Mustela® e Chicco Cosméticos®.

Para além do que foi anteriormente referido, também se encontram fraldas de bebés, biberões, chupetas e tetinas da Chicco® e brinquedos infantis da mesma marca.

Num outro linear devidamente identificado e localizado na mesma área, encontra-se os produtos destinados à nutrição e dieta infantil. Existem leites de substituição da Aptamil® e da Néstle Nan®, produtos destinados à alimentação infantil das marcas Blèdine® e Nútriben®.

Tal como aconteceu com a dermocosmética, ao longo do estágio, apercebi-me que os utentes preferem adquirir este tipo de produtos na farmácia, apreciando o aconselhamento de qualidade que lhes é facultado.

2.4 Ferramentas informáticas e de videovigilância

A FNMF está equipada com computadores, impressoras e dispositivos de leitura ótica. Estas ferramentas informáticas são preciosas para o correto funcionamento de uma farmácia do século XXI. O *software* informático selecionado, que é um suporte importantíssimo nas atividades diárias, é o Sifarma 2000, desenvolvido pela *Glantt*. Durante todo o estágio tive a oportunidade de o explorar, de modo que posso afirmar que é uma boa ferramenta de apoio à atividade farmacêutica, tornando todos os processos mais rápidos. É recorrendo a este *software* que o atendimento é realizado, permitindo a consulta da informação científica dos produtos, efetuar devoluções, ter acesso à ficha dos utentes, entre outras funcionalidades. Também é possível fazer a gestão das encomendas, dos produtos, dos utentes e dos lotes por faturar, verificação de *stocks*, controlo dos prazos de validade, receção de encomendas,

entre outros. É importante salientar que para utilizar o Sifarma 2000, cada profissional tem um código próprio e uma senha, permitindo o posterior acesso ao que cada um realizou. No final de cada dia, aquando do fecho da farmácia, é efetuada uma cópia de segurança dos dados dos computadores, na eventualidade de uma falha informática.

A FNMF também possui ferramentas de videovigilância com sistemas de deteção de furto. Desta forma é possível garantir a segurança dos utentes e dos profissionais de saúde.

2.5 Informação e documentação científica

É bastante frequente os utentes terem dúvidas acerca da medicação que lhes é prescrita, questionando, por exemplo, se não há interações medicamentosas com os restantes medicamentos que tomam. Por esta razão, a farmácia deve possuir fontes de documentação científica físicas e eletrónicas, que contenham informações relevantes sobre a medicação. Todos os profissionais devem ter conhecimento da sua localização, de forma o poderem consultá-la com rapidez, quando necessário. O “Manual de Boas Práticas para a Farmácia Comunitária” refere a obrigatoriedade do acesso ao Prontuário Terapêutico e o Resumo das Características do Medicamentos, quando se está a ceder medicamentos (2). Para além destas duas fontes de informação científica, segundo o Artigo nº 37 do Decreto-Lei nº307/2007 de 31 de agosto de 2007, é obrigatória a existência da Farmacopeia Portuguesa, sendo que pode estar em formato de papel, digital ou *online* (4).

A FNMF possui um pequeno armário localizado no laboratório, onde se encontra documentação científica, das quais destaco o Prontuário Terapêutico; a Farmacopeia Portuguesa e o Formulário Galénico Português.

Para além do que já foi referido, o programa informático Sifarma 2000 permite o acesso rápido à informação científica dos produtos, facilitando o esclarecimento das dúvidas colocadas pelo utente. Tive a oportunidade de testemunhar a importância do último ponto que mencionei, demonstrando que tem de existir um rápido acesso à informação científica.

Tal como está previsto no Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto de 2007, alterado pelo Decreto-Lei nº171/2012, de 1 de agosto de 2007, a FNMF possui o Livro de Reclamações, disponível caso seja solicitado (4).

2.6 Metodologia Kaizen

Durante o estágio, tive a oportunidade de conhecer e observar a aplicação da Metodologia *Kaizen*. A FNMF adotou este método de melhoria contínua, originária no Japão, com o objetivo de melhorar o seu funcionamento e resultados. Esta metodologia visa a obtenção de bons resultados através da acumulação de pequenas mudanças e, para que tal seja conseguido, têm de ser adotados processos consistentes, as decisões têm de ser tomadas com base em factos e devem ser adotadas medidas para controlar e minimizar as fontes de

problemas. É importantíssimo que todos os profissionais estejam envolvidos, trabalhando em equipa, sabendo tudo o que acontece na farmácia (5). Por isso, semanalmente ocorriam reuniões, nas quais tive a oportunidade de participar e assistir. Estas reuniões aconteciam nas alturas em que a farmácia apresentava menos afluência de utentes, permitindo a comparência de todos os profissionais. Eram discutidos alguns assuntos, como planos para montras e escoamento de *stocks*, assim como também eram transmitidas informações relevantes relacionadas, por exemplo, com campanhas das linhas de dermocosmética. Numa das paredes da farmácia está afixado uma série de informações, como o mapa de tarefas que é renovado todos os meses, onde estão discriminadas as tarefas de cada um dos profissionais; o mapa de presenças; um local onde podem ser colocadas sugestões de melhoria; o plano de montras; uma área de comunicação, destinada a serem expostos conteúdos relevantes; campanhas em vigor na farmácia e um calendário do mês, com as datas comemorativas. Para além de tudo isto, encontra-se exposto noutra parede um quadro de *cross-selling*, que ajuda os profissionais a saberem o que podem acrescentar numa venda, consoante o aconselhamento que os utentes procuram. Como o estágio correu durante o Inverno, este quadro tinha em consideração os problemas de saúde desta estação do ano. Por isso, os produtos passíveis de *cross-selling* estavam divididos por sintomatologia, por exemplo, o que poderia ser aconselhado a um utente que apresentasse sintomas de constipação.

Sendo testemunha da implementação diária da Metodologia *Kaizen*, sou da opinião que esta aumenta não só a produtividade da farmácia e dos seus profissionais, como também permite que sejam prestados melhores serviços aos utentes.

2.7 Submissão e receção de encomendas

2.7.1 Submissão de encomendas

A submissão de encomendas é realizada todos os dias, normalmente pelo DT ou sobre a sua supervisão.

As encomendas diárias são geradas automaticamente pelo programa informático, consoante os critérios de aprovisionamento selecionados, mais especificamente o *stock* mínimo e máximo definido para cada produto. Utilizando o Sifarma 2000, de forma a aceder ao menu *Gestão de Encomendas*→*Diária*, é possível consultar o que é gerado automaticamente. De seguida, é efetuada uma análise das vendas e dos *stocks* dos produtos, para se decidir qual a quantidade a encomendar. Este tipo de encomendas é usualmente destinado a dois fornecedores/armazenistas selecionados pela farmácia, a OCP e a *Greenmed*. A escolha entre os dois é feita com base nas condições mais favoráveis para a farmácia e a disponibilidade dos produtos. Após verificação e aprovação, a encomenda é enviada informaticamente aos fornecedores.

Muitas vezes, é necessário encomendar produtos que não se encontram disponíveis quando requeridos durante o atendimento. Para tal, pode aceder-se à *Ficha do Produto*→*Encomenda instantânea* e encomendar informaticamente. Este tipo de encomenda é direcionado sempre para o fornecedor que faz entregas de manhã e à tarde, permitindo que o produto seja entregue celeremente à pessoa.

Assisti a diversas situações em que os produtos eram desconhecidos para os profissionais ou o próprio utente não conseguia facultar o nome correto. Nestes casos, entra-se em contacto telefónico com um dos fornecedores, encomendendo o produto desejado, para posterior disponibilização.

Certas encomendas são ainda realizadas entrando diretamente em contacto com o laboratório ou por intermédio de delegados comerciais. É o caso de algumas das linhas de dermocosmética exploradas pela farmácia (Klorane®, A-Derma®, Avène®, Galénic®, Ducray® e Elancyl®), pertencentes ao laboratório Pierre Fabre.

2.7.2 Receção de encomendas

As encomendas são entregues na farmácia pelos próprios armazenistas ou através de transportadoras e vêm acompanhadas da respetiva fatura (original e duplicado). A fatura original é sempre arquivada, para efeitos contabilísticos (Anexo 2.4).

Para fazer a receção da encomenda, é necessário recorrer ao Sifarma 2000, ir ao menu *Receção de Encomendas*→*Selecionar a encomenda*→*Rececionar*. O número da fatura tem de ser colocado, assim como o valor total. É imprescindível identificar se existem produtos de frio, para estes serem imediatamente colocados no frigorífico, mantendo-se a sua estabilidade. Os produtos são lidos com o leitor ótico, verificando-se o prazo de validade e corrigindo-o quando necessário. Também deve ser certificado que estes se encontram em boas condições e não apresentam danos. Após a leitura de todos os produtos, tem de se proceder à verificação das quantidades rececionadas *versus* as quantidades faturadas, o preço de custo para a farmácia (P.V.F.) e o preço de venda ao público (P.V.P). Os produtos que se destinam a serem marcados pela farmácia, uma vez que não possuem marcação do P.V.P, tem de se verificar igualmente o preço de venda à farmácia, selecionar a margem de lucro e, assim calcular o seu preço. Para uniformizar estas margens encontra-se afixada uma tabela junto ao computador, onde é efetuada a receção, discriminando as margens a aplicar. Após terminar a receção, as etiquetas são impressas para marcar devidamente os artigos. Os produtos que são encomendados, mas não foram entregues pelo fornecedor, são selecionados e transferidos para os esgotados. Desta forma, poderão ser novamente encomendados. A informação relativa aos medicamentos em falta é, de seguida, enviada informaticamente ao Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED).

A fatura enviada pelos fornecedores é sempre comparada com a nota de encomenda informática, para detetar alguma incorreção.

Quando as encomendas são realizadas entrando em contato direto com o laboratório ou por intermédio de delegados comerciais, o procedimento da receção da encomenda é ligeiramente diferente. Nestes casos, a encomenda não é gerada no programa informático, mas em suporte de papel e não fica imediatamente disponível para receção. Por isso, tem de se aceder ao menu *Gestão de Encomendas* → *Encomenda Manual* para ser possível criar a respetiva encomenda. É necessário colocar o fornecedor, a hora e data de entrega. Posteriormente, os produtos encomendados são introduzidos, através do leitor ótico ou introduzindo os códigos manualmente. A encomenda manual é aprovada e de seguida é selecionada a opção enviar para papel, em oposição de enviar eletronicamente para o fornecedor (opção selecionada nos casos em que a encomenda é executada diretamente no Sifarma 2000). A encomenda passa a estar disponível no menu *Receção* e deverá ser rececionada de acordo com o que foi descrito para as restantes encomendas.

Por vezes, nesta etapa é necessário criar a ficha dos produtos, quando estes são encomendados pela primeira vez. Nestes casos, o Sifarma 2000 alerta que o código introduzido não está associado a nenhuma ficha e questiona se é para criar uma. Com a ajuda do leitor ótico é introduzido o código alternativo (código de barras). Também é selecionada a opção *Etiqueta na Entrada*, que possibilita a impressão das etiquetas sempre que é rececionado aquele produto. Em situações pertinentes, nomeadamente nos produtos de perfumaria, é ainda colocada a gama e a prateleira.

Durante a duração do estágio realizei com alguma frequência a receção de encomendas, tarefa que é efetuada por todos os profissionais da farmácia. A única exceção é a receção de encomendas de determinados laboratórios de dermocosmética, responsabilidade da farmacêutica adjunta.

2.7.2.1 Receção de benzodiazepinas, psicotrópicos e estupefacientes

As benzodiazepinas, psicotrópicos e estupefacientes são substâncias que estão sujeitas a legislação especial. Por esta razão, quando as encomendas contendo estes medicamentos são entregues, junto com a fatura é enviado, em duplicado, uma requisição de psicotrópicos e estupefacientes/benzodiazepinas, que tem de ser preenchida com o nome e assinatura do DT ou do farmacêutico responsável, número de inscrição da Ordem dos Farmacêuticos e carimbo da farmácia.

No caso das benzodiazepinas, referidas nas Tabelas III e IV existentes no Decreto-lei nº15/93, de 22 de janeiro de 1993 e respetivas alterações (10), o documento original é arquivado durante três anos na farmácia numa pasta intitulada Benzodiazepinas - Requisição, enquanto que o duplicado é enviado devidamente preenchido ao fornecedor, no final de cada mês. Para

além disto, quando a encomenda contém estas substâncias é gerado automaticamente o número de registo de receção, utilizando o número de fatura da encomenda, que é gravado eletronicamente. Anualmente tem de ser enviado, por correio eletrónico ao INFARMED, o balanço anual (o registo de saídas, de entradas e as benzodiazepinas existentes na farmácia).

Em relação os psicotrópicos e estupefacientes, a requisição é arquivada na pasta Psicotrópicos, tal como o duplicado da fatura com o número atribuído pelo sistema informático ao psicotrópico que deu entrada. Para saber este número, tem de se ir a *Produtos*→*Gestão de Benzodiazepinas/Gestão de Psicotrópicos*→*Registo* no número correspondente a cada medicamento.

Como realizei por diversas vezes a receção de encomendas, era comum rececionar este tipo de medicamentos, pelo que procedia sempre de acordo com aquilo que referi anteriormente.

2.8 Aprovisionamento e armazenamento

A FNMF efetua diariamente encomendas, recebendo-as com a mesma frequência. As encomendas diárias geradas são normalmente destinadas a fornecedores, principalmente a dois armazenistas, sendo que um entrega apenas uma encomenda por dia, enquanto que o outro faz duas entregas, uma de manhã e outra à tarde. Isto permite que quando não existe na farmácia algum produto que o utente necessita, o mesmo está disponível na farmácia o mais tardar na manhã seguinte. Em certas situações as encomendas são realizadas diretamente ao laboratório, como é o caso de algumas das linhas de dermocosmética, tal como foi anteriormente explicado.

As encomendas são geradas sempre com a supervisão do DT, que seleciona os produtos a encomendar consoante os *stocks* e o volume de vendas. Posteriormente, o fornecedor é escolhido de acordo com as condições mais proveitosas para a farmácia.

Como as encomendas são recebidas todos os dias, o armazenamento dos produtos é imediatamente efetuado após a receção da mesma. Os produtos têm de ser colocados no seu devido local, quer seja nas gavetas, no frigorífico ou nas prateleiras dos expositores da área de atendimento. Quando os produtos não têm lugar nestes locais são colocados nas prateleiras destinadas aos excedentes localizadas no armazém.

Durante o período do meu estágio, fui responsável pelo armazenamento de todos os produtos da farmácia, o que permitiu que tivesse conhecimento do local onde se encontravam. Esta tarefa foi importantíssima, uma vez que, quando passei a realizar atendimentos ao balcão consegui localizar o que me era solicitado com mais facilidade.

2.8.1 Estado de conformidade dos produtos

De forma a otimizar os processos e impedir o uso inadequado dos produtos, a FNMF definiu os estados de conformidade em APROVADO, AGUARDAR e NÃO UTILIZAR. Estes estados são identificados por placas coloridas e através do reconhecimento de zonas e locais na farmácia restritos aos produtos conferidos, aprovados e aptos a serem dispensados.

APROVADO

Todos os produtos de saúde e bem-estar, medicamentos de uso humano e medicamentos e produtos de uso veterinário arrumados nas prateleiras estão conferidos e podem ser dispensados/utilizados. Neste caso, não é necessário colocar a placa verde APROVADO. Os produtos que já tenham sido conferidos, mas ainda não estejam arrumados nos seus devidos locais, têm de ser identificados com esta placa.

AGUARDAR

Todos os produtos que estão nos contentores dos fornecedores necessitam de ser conferidos. Portanto, têm de ser identificados com a placa amarela AGUARDAR e não podem ser utilizados nem dispensados. Também é utilizada para os produtos que estão a ser alvo de verificação, como por exemplo produtos cujo prazo de validade está a expirar e produtos sem rotação.

NÃO UTILIZAR

Todos os produtos que estão no contentor do VALORMED não podem ser utilizados, assim como os que se encontram nos contentores das devoluções ou no contentor do fornecedor. Os produtos destinados a serem destruídos estão em contentores próprios, identificados com a placa vermelha NÃO UTILIZAR, para posteriormente serem recolhidos por uma empresa especializada.

Durante o estágio utilizei, sempre que necessário, as placas coloridas, pelo que posso afirmar que são bastante úteis, principalmente quando rececionava as encomendas, impedindo que enquanto a receção estava a decorrer, algum dos profissionais de saúde arrumasse os produtos que ainda não estavam devidamente rececionados.

2.8.2 Controlo das condições de armazenamento

As condições de armazenamento de todos os produtos existentes na farmácia, desde os medicamentos até às matérias-primas, devem ser controladas para garantir o seu bom estado de conservação.

Todos os produtos que necessitem de serem guardados no frigorífico têm de estar a uma temperatura entre os 2°C e os 8°C. Os restantes produtos têm de estar a uma temperatura que não ultrapasse os 25°C e os níveis de humidade abaixo dos 65%. Portanto, é necessário assegurar que os limites de temperatura e humidade são respeitados, mantendo-se assim a boa conservação de todos os produtos. Para que tal seja possível, existem na FNMF duas sondas de controlo de humidade e temperatura (uma sonda está localizada na área público/armazém e a outra nas traseiras do armazém) e, ainda uma sonda de controlo de temperatura para o frigorífico. Tal como mencionado, todas as sondas são alvo de calibração anual.

Diariamente, os valores de temperatura e humidade que são mostrados nos ecrãs das sondas e do frigorífico são observados, de modo a detetar precocemente alguma anomalia.

Na primeira semana de cada mês, os registos das medições realizados pelas sondas são descarregados para o computador e impressos. Posteriormente, os dados são analisados. Após a análise, estes registos são carimbados e rubricados pela pessoa responsável por este processo. Caso seja detetado algum registo que se encontre fora dos parâmetros definidos, a impressão dos dados passa a ser realizada semanalmente, de forma a ser possível implementar medidas que permitam a correção dos desvios detetados.

Durante o período do estágio, nunca foi necessário fazer o *download* dos dados das sondas semanalmente, uma vez que a temperatura e a humidade registradas se encontravam dentro dos limites definidos.

2.8.3 Controlo periódico dos prazos de validade

Uma das tarefas realizadas todos os meses na FNMF, nomeadamente na última semana de cada mês, é o controlo dos prazos de validade, para se proceder à devolução dos produtos cuja validade está a expirar. Este controlo tem como objetivo adicional a correção dos prazos de validade, uma vez que é frequente estes estarem incorretos. Caso o *stock* do medicamento não fique igual a zero, o prazo de validade não é alterado na ficha do produto.

Inicialmente, imprime-se a *Lista de controlo de prazos de validade*, com o intervalo que se pretende. No caso dos medicamentos, produtos de saúde e bem-estar, produtos do protocolo da diabetes e produtos de veterinária, a lista é impressa com 60 dias de antecedência. As matérias-primas são utilizadas enquanto estiverem dentro do prazo de validade.

Para que seja possível imprimir a lista, é necessário utilizar o programa informático, ir ao menu *Produtos*→*Prazos de validade*→*Listagem de controlo*. A listagem, para além de ser impressa, é guardada informaticamente. É através desta lista que se retira os produtos com prazos de validade a expirar para o contentar das devoluções. Posteriormente, assinala-se

todos os produtos que são retirados e regista-se os prazos de validade dos produtos que ficam em *stock*.

Para além disto, os prazos de validade têm de ser atualizados no sistema informático. Tem de se aceder ao menu *Produtos→Prazos de validade→Correção das validades*. Para os produtos, cuja validade real é posterior à que se encontrava na lista, é introduzida a validade verdadeira. Nos produtos que são retirados, por estarem a passar de validade, a validade real também tem de ser corrigida. Se não ficar nenhum produto em *stock*, a validade deve ser anulada. Há ainda alguns produtos que, apesar de a validade estar a expirar, não são logo devolvidos, pois a sua devolução só ocorre quando o delegado comercial do laboratório visita a farmácia. Nestes casos, a validade real é mantida e os produtos são colocados num contentor sinalizado com a placa vermelha **Não utilizar**.

Durante o estágio, a tarefa do controlo dos prazos de validade foi-me delegada, contribuindo para adquirir a compreensão adequada deste processo. Em adição, fiquei a conhecer melhor os produtos e medicamentos disponíveis na farmácia.

2.8.4 Devoluções

Os produtos podem ser devolvidos sobre vários pretextos, como por exemplo: término do prazo de validade; produtos/medicamentos faturados, mas que não foram encomendados; engano a encomendar ou devido a danos nas embalagens. A resolução das devoluções pode ocorrer através de notas de crédito, envio de outro produto ou a devolução pode nem sequer ser aceite pelo fornecedor.

Para ser possível a realização de uma devolução, tem de se recorrer ao programa informático, aceder ao menu *Encomendas→Gestão de devoluções→Criar/Alterar*. O fornecedor responsável pela recolha dos produtos tem de ser colocado, assim como a data e a hora do início do transporte. Tem de se identificar os produtos, passando-os pelo leitor ótico, colocando o motivo da devolução, como por exemplo *Fora do Prazo*. É necessário colocar o documento de origem, ou seja, a fatura que está associada à compra do medicamento ou produto de saúde que está a ser devolvido, acedendo ao *Histórico de Compras*.

Quando a justificação da devolução é o produto encontrar-se fora do prazo de validade, é necessário ir à ficha do produto. Se o produto não está a ser procurado pelos utentes e todos os que estão em *stock* vão ser devolvidos, os critérios de aprovisionamento, nomeadamente o *stock* máximo e mínimo, tem de ser alterado para zero. Também é necessário colocar o produto como inativo.

Depois de conferir e de o procedimento ser aprovado, ocorre o envio imediato à Autoridade Tributária e Aduaneira (AT). A via da nota de devolução é impressa em triplicado e todos os documentos são assinados e carimbados. O triplicado é para arquivar na farmácia até ocorrer

a resolução da devolução. O documento original e o duplicado é para enviar ao fornecedor, junto com os produtos devolvidos. No caso de os produtos a devolver serem psicotrópicos e estupefacientes, a nota da devolução tem de ser efetuada isoladamente.

No decorrer do estágio, realizei algumas devoluções. Destaco as devoluções motivadas pelo prazo de validade estar a expirar e situações em que os produtos eram encomendados por engano. O facto de me ter sido dada a oportunidade de executar esta função, auxiliou a aquisição dos conhecimentos.

2.9 Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos é definida como o ato profissional em que o farmacêutico dispensa substâncias medicamentosas quando o utente apresenta prescrição médica ou em casos de automedicação. Este ato engloba a explicação necessária para o uso correto da medicação (2). O farmacêutico, referenciado como o especialista do medicamento, deve ser o principal promotor do uso racional do medicamento, contribuindo para a melhoria da saúde dos seus utentes. Por esta razão, a dispensa de medicamentos deve ser encarada com seriedade e profissionalismo.

Devido à responsabilidade inerente ao ato de dispensa tive várias semanas de preparação, antes de me ser incumbida a possibilidade de dispensar medicamentos. Devo confessar que estas semanas foram fundamentais para conseguir dispensar medicamentos e produtos de saúde e bem-estar com todo o carácter profissional que um farmacêutico deve ter.

2.9.1 Visão integrada do receituário

Atualmente, o receituário pode apresentar-se sobre diferentes formas. O Despacho nº 2935B/2016, de 25 de fevereiro de 2016, responsável por tornar obrigatória a prescrição exclusiva em receita eletrónica desmaterializada no Sistema Nacional de Saúde (SNS), resultou no decréscimo acentuado das receitas manuais (6). Por esta razão, surgem com maior frequência receitas eletrónicas materializadas e receitas eletrónicas desmaterializadas/sem papel. As receitas eletrónicas materializadas são impressas, quer em modo online (no preciso momento da prescrição, ocorre o registo e validação da prescrição na Base de Dados Nacional de Prescrição (BDNP)), quer em modo offline (registo da prescrição na BDNP só ocorre após a receita ser impressa). As receitas eletrónicas desmaterializadas/sem papel são receitas que permitem que a prescrição esteja acessível e seja interpretável por equipamentos eletrónicos, ou seja, há a validação e registo da receita no BDNP, quando a prescrição está a ser realizada (7).

É importante referir que, apesar das receitas manuais serem cada vez menos frequentes, os médicos podem fazer uso das exceções que permitem o uso destas receitas: a) falência informática; b) inadaptação fundamentada do prescriptor, devidamente confirmada e validada pela ordem; c) prescrição no domicílio e d) até 40 receitas por mês (7). Por este motivo, é de

elevada utilidade continuar a dominar o processo associado às receitas manuais. É relevante salientar que, o facto destas receitas serem menos comuns, acarreta vantagens para as farmácias. Evitam-se erros de dispensa associados à leitura errada da medicação prescrita e é uma boa estratégia de combate à fraude.

Independentemente do tipo de receita com papel, é necessário verificar se esta está corretamente preenchida, nomeadamente os campos da numeração; local de prescrição; prescriptor; identificação do utente; entidade financeiras responsável; linha de prescrição; identificação dos medicamentos com denominação comum internacional (DCI), forma farmacêutica, dosagem, apresentação, posologia e número de embalagens; justificação técnica, quando necessário; regime especial de comparticipação; data de prescrição e assinatura do prescriptor (7).

A identificação do medicamento é feita por DCI, mas há casos em que a prescrição pode identificar o medicamento pelo nome comercial. Isto ocorre quando se trata de medicamentos de marca sem similares ou caso o médico justifique com uma das situações: a) medicamento com margem ou índice terapêutico estreito; b) intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas de outra marca comercial; c) tratamento de continuidade com duração prevista superior a 28 dias. Neste último caso, o utente pode optar por medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem semelhantes ao prescrito, sempre que o preço do medicamento selecionado seja inferior ao do medicamento prescrito (7).

2.9.2 Planos de comparticipação

Todo o cidadão nascido ou registado em Portugal, tem direito à comparticipação proveniente do SNS, nos medicamentos que sejam sujeitos à comparticipação pelo Estado. Isto significa, que os utentes através da apresentação da receita, pagam apenas uma parte do valor do medicamento, sendo o restante pago pelo SNS às farmácias. Deste modo, o Estado estabeleceu que a comparticipação dos medicamentos do regime geral é realizada através da sua divisão por escalões, consoante os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos. Os escalões de comparticipação são 4: o escalão A, a comparticipação é de 90 %; o escalão B é de 69 %; o escalão C é de 37 % e o escalão D é de 15 %, segundo o Artigo 2.º, da Portaria nº 195-D/2015, de 30 de junho de 2015 (8).

Para além do regime geral de comparticipações, existe ainda o regime especial, que pode ser em função dos beneficiários ou em função das patologias ou grupos especiais de utentes. A comparticipação é realizada tendo por base os mesmos quatro escalões do regime geral, mas nestes casos a percentagem da comparticipação é mais elevada. Para o utente poder beneficiar da comparticipação associada a estes regimes, é necessário mencionar o despacho que o consagra (9). É possível numa receita manual identificar se o utente usufrui de um regime especial de comparticipação, uma vez que esta informação se encontra na

identificação do utente. A letra R é para utentes pensionistas e a letra O corresponde a utentes abrangidos por outro tipo de regime especial (doenças crónicas), sendo necessário a menção do respetivo diploma legal. Nas receitas eletrónicas esta informação está disponível automaticamente (7).

Existem ainda sistemas complementares, que participam parte do valor do medicamento, em adição ao que já é participado pelo SNS. Também há os planos de participação de origem privada, como é o caso dos seguros de saúde das mais diversas seguradoras.

Devido à vasta quantidade de planos de participação, uma perceção prévia de como estes funcionam ajuda a melhorar o desempenho das funções relacionadas com o atendimento. Por isso, senti necessidade de me familiarizar com os planos que mais frequentemente surgem na FNMF, nomeadamente:

- 01 - regime de participação do SNS.;
- 45 - regime de participação do SNS associado a diplomas;
- 48 - plano de participação do SNS dos reformados e pensionistas;
- 47 - plano de participação do SNS associado aos medicamentos manipulados;
- 96x - regime de participação do SNS - receitas sem papel (com erros de validação);
- 97x - regime de participação do SNS - aplicado a receitas sem papel (sem erros de validação);
- 99x - plano de participação do SNS (sem erros de validação)
- DS - plano de participação do SNS aplicado à doença diabetes (referente apenas a produtos referentes ao Protocolo da Diabetes).

Apesar de estes serem os mais habituais, por vezes deparei-me com outros planos de participação de sistemas complementares como Serviços Bancários do Norte, Programa Betmiga e Programa Vesomni, entre outros. Quando estes casos surgem numa receita manual, é necessário tirar uma fotocópia da receita, imprimindo no seu verso o registo da medicação cedida, requerendo a assinatura do utente. A receita original deverá ser enviada ao organismo principal e a fotocópia ao organismo complementar. No caso de ser uma receita desmaterializada, o Sifarma 2000 cria um comprovante do plano de participação associado, que deve ser assinado pelo utente, para posterior envio ao organismo complementar.

Na FNMF é usual o profissional de saúde deparar-se com os mais diversos planos de participação. O conhecimento prévio, que me foi cedido intensivamente, facilitou muito a minha prestação ao balcão. Por isso, é muito importante saber os procedimentos a realizar nestes casos.

2.9.2.1 Conferência do receituário dispensado

É necessário efetuar com alguma regularidade a conferência do receituário dispensado. Para isso, é designado um profissional de saúde responsável por desempenhar esta tarefa.

É importante organizar por plano de participação e por lote. Cada lote é composto por 30 receitas do mesmo plano de participação, sendo igualmente relevante organizar as receitas dentro de cada um.

Quanto à conferência, esta incide sobre verificar certos parâmetros, nomeadamente:

- Nome e número do utente;
- Plano de participação;
- Validade da receita;
- Assinatura do médico e do utente;
- Correspondência entre os medicamentos prescritos e dispensados quanto à dosagem, forma farmacêutica e tamanho da dosagem.

É também importante verificar se a receita está rasurada. Os erros detetados são registados num impresso criado pela farmácia (Anexo 2.5). Se o erro prejudicar de alguma forma o utente, são tomadas todas as medidas para resolver o problema.

Durante o estágio, tive a oportunidade de visualizar e ajudar a pessoa responsável por executar esta tarefa. Verifiquei que a existência dos impressos onde são registados o plano de participação, o número do lote e erros que sejam detetados são extremamente importantes, facilitando o processo de faturação que decorre no final de cada mês.

A conferência do receituário ajudou a familiarizar-me com os mais diversos planos de participação existentes. Deste modo, senti que possuía uma melhor preparação para executar atendimentos ao público.

2.9.3 Particularidades inerentes à dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes são um caso de substâncias muito particular, devido às suas propriedades. Por esta razão, têm legislação própria que regula tudo o que está relacionado com estes medicamentos. O consumo destas substâncias encontra-se regulado pelo Decreto-Lei nº15/93, de 22 de janeiro de 1993 e respetivas alterações, enquanto que a dispensa é regulada pela Deliberação nº292/2005, de 17 de fevereiro de 2005 (10,11).

Quando um utente se apresenta na farmácia com uma prescrição contendo um psicotrópico, ao introduzi-la no programa informático, este alerta para o facto de se estar perante uma

dispensa deste tipo de medicação (surge no canto superior direito a designação PSI, a vermelho). Caso seja uma receita manual, o aviso só surge depois de colocado o plano de participação associado.

É necessário identificar o utente e introduzir os seus dados de identificação, através da apresentação de um documento de identificação com fotografia. A introdução dos dados do médico prescriptor é exigida nas receitas manuais, uma vez que nas receitas eletrónicas esta informação encontra-se automaticamente disponível. Nas situações em que a pessoa responsável pelo levantamento do psicotrópico não é o utente citado na prescrição devesse preencher o nome do utente, mas os dados de identificação a registar são os do adquirente. Todos estes registos são de carácter obrigatório.

No final do atendimento, é emitido um documento de registo do psicotrópico dispensado, que deve ser anexado à cópia da receita (Anexo 2.6). Esta documentação é verificada e rubricada pelo DT, sendo depois arquivada na pasta denominada Psicotrópicos. Nos devidos casos, o original da receita tem como destino o envio ao organismo de participação. Até ao dia 8 do mês seguinte, as farmácias têm de enviar ao INFARMED, por correio eletrónico, a digitalização das receitas manuais dos psicotrópicos e estupefacientes dispensados. Este requisito obrigatório é aplicado às substâncias constantes das Tabelas I, II-B e II-C, presentes no Decreto-Lei nº15/93, de 22 de janeiro de 1993 e respetivas alterações (10). Adicionalmente tem de ser enviada a lista de saídas destes medicamentos, com a informação do utente a quem o medicamento se destina e o utente pagador. O DT guarda uma listagem para ficar na farmácia. Para além disto, até dia 31 de janeiro é necessário facultar eletronicamente ao INFARMED o balanço anual de psicotrópicos e estupefacientes, ou seja, o que foi vendido durante todo o ano, o que foi comprado pela farmácia e o que existe na farmácia. Toda a documentação relacionada com este tipo de medicação tem de ser guardada durante três anos.

Durante o estágio, dispensei medicamentos psicotrópicos, executando tudo o que descrevi anteriormente. Por isso, reconheço que os procedimentos inerentes à dispensa de medicamentos psicotrópicos são de máxima relevância, devido à natureza destes medicamentos.

2.9.4 Dispensa de produtos do protocolo da diabetes

Em virtude da quantidade de dispensas de produtos do protocolo da diabetes que desempenhei durante o estágio, considero que é relevante mencionar como funciona a sua cedência.

Os produtos do protocolo de diabetes, ou seja, as tiras-teste para determinação de glicémia, cetonemia e cetonúria, agulhas, seringas e lancetas têm um P.V.P máximo fixado pelo

Estado. A comparticipação destes produtos é de 85% nas tiras-testes e em 100% nas agulhas, seringas e lancetas que sejam destinadas aos utentes do SNS e outros sistemas públicos (12).

No período em que decorreu o estágio, foi frequente a dispensa deste tipo de produtos. Consequentemente, acredito que as medidas tomadas são um bom contributo para um melhor controlo da Diabetes (12).

2.9.5 Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica

Em 1998, a OMS definiu a automedicação como a “seleção e uso de medicamentos por indivíduos para tratar doenças ou sintomas autorreconhecidos”. Também estabeleceu que, para a automedicação ser responsável, os problemas de saúde que afetam os indivíduos devem ser tratados com MNSRM, que são seguros e efetivos usados seguindo as instruções (13).

É comum os utentes preferirem recorrer à automedicação do que dirigirem-se ao médico. É uma prática que tem vindo a aumentar ao longo dos anos, levando ao uso irracional de medicamentos, o que pode resultar em sérios danos na saúde. Por esta razão em Portugal, está estabelecido uma lista de situações passíveis de automedicação (14). Os utentes, nem sempre têm conhecimento da existência deste tipo de legislação. Por isso, o farmacêutico deve ter um papel ativo, informando os utentes dos perigos do uso incorreto dos medicamentos e aconselhando o MNSRM mais adequado.

O meu estágio decorreu num período marcado pelo tempo frio e chuvoso. Por esta razão, era comum o pedido de aconselhamento pelos utentes para sintomatologia associada a estados gripais. Nestas situações, o tratamento farmacológico sugerido resumia-se a anti-inflamatórios e antipiréticos, pastilhas para hidratar a garganta, expetorantes/mucolíticos (para tosse com expetoração), descongestionantes nasais tópicos e anti-histamínicos (para ajudar a descongestionar). Como complemento, sugeria sempre medidas não farmacológicas, dando ênfase à ingestão de líquidos. Apesar destes casos serem os mais usuais, ocorreram outras situações, das quais destaco: o herpes labial, para o qual aconselhei um antivírico associado a um anti-inflamatório; dores musculares, tendo sugerido uma pomada para o alívio da dor e dores de dentes, aconselhando um analgésico de venda livre.

Quando dispensava um MNSRM, questionava o utente acerca dos sintomas, medidas já tomadas, doenças concomitantes e medicação que tomava diariamente. Estas perguntas são essenciais para uma dispensa responsável e adequada. Para além disto, informava verbalmente sobre como devia tomar o medicamento, reforçando a mensagem com a escrita da posologia na embalagem. Adicionalmente, mencionava precauções a ter na toma e medidas não farmacológicas a implementar. Também era importante alertá-lo para se dirigir ao médico, no caso de os sintomas persistirem.

Nas primeiras semanas do estágio, assisti a algumas situações, em que os profissionais de saúde eram confrontados com utentes apresentando sintomatologia mais grave, pelo que eram aconselhados a dirigirem-se rapidamente ao médico.

Convém realçar que me apercebi durante o estágio da preferência dos utentes pela farmácia e a confiança depositada no farmacêutico. Por consequência, este profissional está numa posição decisiva, devendo usar a relação que mantém com o utente em prol do incentivo do uso racional dos medicamentos. Desta forma, é um importante promotor da saúde e bem-estar da comunidade.

2.9.6 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde e bem-estar

Atualmente os produtos de saúde e bem-estar, particularmente os produtos de dermocosmética e higiene e suplementos alimentares, têm um grande destaque na farmácia comunitária. É nestas áreas que as farmácias podem marcar pela diferença, uma vez que o facto de uma farmácia possuir uma certa linha de dermocosmética pode incentivar o utente a dirigir-se aquela e não a outra. Isto reflete-se depois nas receitas geradas pela farmácia.

É comum os utentes procurarem a FNMF para o aconselhamento destes produtos de saúde e bem-estar. Esta farmácia tem disponível várias linhas de produtos de dermocosmética e higiene, suplementos alimentares, produtos de nutrição/dietética Infantil, puericultura, entre outros. Estes encontram-se acessíveis ao público, organizados nos seus devidos expositores, onde é possível facilmente identificar as diferentes linhas e marcas.

A nível de dermocosmética, tal com anteriormente explicado, as principais linhas de dermocosmética exploradas pela farmácia são a Galénic® e a Avène®, para cuidados da pele, e a Klorane Capilar®, destinada a cuidados capilares. Mas para além destas duas linhas, também existem produtos da A-Derma®, Aveeno®, Bioderma®, D'Aveia®, Ducray®, Elancyl®, Isdin®, La Roche Posay®, Lutsine®, Neutrogena® e Uriage®.

Devido à imensa variedade de produtos dermocosméticos e à complexidade associada às diferentes gamas, senti muita dificuldade nesta área. Reconheço que a formação específica neste campo é de máxima relevância para a prestação do melhor aconselhamento possível aos utentes. Durante o início do estágio, a visualização dos aconselhamentos dermocosméticos prestados pela farmacêutica adjunta, ajudaram a familiarizar-me com as diferentes linhas. Para além disto, o aprovisionamento e armazenamento das encomendas contendo estes produtos expandiu o meu conhecimento.

Como o estágio decorreu entre os meses de janeiro e abril, período de temperaturas bastante baixas, era usual os utentes solicitarem creme para as mãos ou *sticks*/bálsamos para os lábios. Nestas circunstâncias, apresentava ao utente os produtos disponíveis, aconselhando os

produtos que naquele momento a farmácia estava a trabalhar. É preciso sempre ter o cuidado de aconselhar e não pressionar, devendo ter-se sempre uma postura cordial e comunicativa, pois a decisão final é sempre do utente. Graças à complexidade inerente do aconselhamento dermocosmético, nas situações mais complexas pedia auxílio aos profissionais de saúde presentes na farmácia.

Em relação aos produtos de higiene, enquadram-se os produtos de higiene íntima e de higiene dentária. A FNMF possui produtos de higiene dentária, como pastas dentífricas, escovas dos dentes, fio dentário e colutórios. Esta farmácia opta por possuir produtos principalmente da marca Elygium®, apesar de possuir produtos esporádicos de outras marcas. Durante o estágio, por vezes, dispensei alguns destes produtos, como por exemplo, pastas dentífricas. A Lactacyd® e a A-Derma® são as marcas eleitas para a higiene íntima, em grande parte, por serem os da preferência dos utentes. Também foi comum a dispensa destes produtos, durante o estágio.

Para além da dermocosmética e higiene, destaco a dispensa e aconselhamento de suplementos alimentares e produtos de nutrição/dietética infantil. Os suplementos alimentares servem como complemento à alimentação normal, não devendo substituí-la. Normalmente, os suplementos existentes na farmácia são hipercalóricos, compostos por diferenças substâncias, como aminoácidos, vitamínicos, sais minerais, entre outras. São principalmente dispensados à população mais idosa, mais suscetível de sofrer de carências nutricionais.

Relativamente à nutrição/dietética infantil é importante referenciar os leites de substituição. Estes produtos destinam-se a casos em que o leite materno não é suficiente para nutrir o bebé. A FNMF possui algumas marcas de leites de substituição, para as diferentes etapas da vida do bebé. Também existem produtos de alimentação infantil, como as papas para preparação com leite ou com água.

No decorrer do estágio, apercebi-me que os utentes preferem comprar este tipo de produtos na farmácia a comprá-los noutros locais. O motivo da preferência relaciona-se com a perceção que, neste espaço, é fornecido um aconselhamento profissional apropriado, inexistente nos outros locais de venda. Por esta razão, era comum a dispensa deste tipo de produtos.

Para além dos produtos de saúde e bem-estar já mencionados, também destaco o aconselhamento e dispensa de dispositivos médicos. Estes produtos têm como finalidade a prevenção, diagnóstico ou tratamento de uma doença humana, mas sem provocarem ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas. Este último ponto permite a distinção entre os dispositivos médicos e os medicamentos. Estão divididos em diversas classes: dispositivos de classe I (exemplo: sacos coletores de urina e fraldas/pensos para a incontinência); dispositivos de classe IIa (exemplo: compressas de gaze hidrofílica esterilizadas ou não

esterilizadas, termómetros, medidores de tensão, lancetas, agulhas de seringas e luvas cirúrgicas); dispositivos de classe IIb (exemplo: canetas de insulina e preservativos masculinos) e dispositivos de classe III (exemplo: pensos com medicamentos) (15). Para além destas classes, existem ainda os dispositivos médicos para diagnóstico in vitro, como é o caso dos testes de gravidez e frascos para colheita de urina assética (16).

Durante o estágio, dispensei alguns dispositivos médicos, como por exemplo sacos coletores de urina, lancetas e preservativos masculinos. O aconselhamento farmacêutico não deve ser menosprezado nestas situações, devendo o farmacêutico prestar toda a informação necessária ao correto uso dos dispositivos médicos.

2.9.7 Remuneração específica às farmácias

Desde que a Portaria nº262/2016, de 7 de outubro de 2016 entrou em vigor, é atribuído um determinado valor à farmácia por cada embalagem de medicamentos comparticipados dispensada, que esteja inserida num grupo homogéneo, com preço igual ou inferior ao 4º preço mais baixo. Esta remuneração é de 0,35 cêntimos por caixa. Com este tipo de legislação, pretende-se incentivar as farmácias a apelar ao uso racional e custo-efetivo dos medicamentos (17).

O próprio Sifarma 2000 alerta para as situações em que o medicamento que está a ser dispensado possui um preço igual ou inferior ao 4º preço mais baixo do grupo homogéneo. Quando o medicamento é selecionado, ao lado do P.V.P aparece uma seta. Clicando neste local, a seta passa a um I, de incentivo.

Durante os primeiros dias de estágio, explicaram-me como funcionava esta remuneração específica, nomeadamente como proceder no programa informático. Desta forma, quando comecei a atender ao público já sabia como agir neste contexto.

2.9.8 Santa Casa da Misericórdia de Mesão Frio - Caso particular de preparação e dispensa de medicação

A Santa Casa da Misericórdia de Mesão Frio (SCMMF) tem como presumível data de fundação o ano de 1560, altura em que um fidalgo da casa real, André da Fonseca e a sua esposa, Verónica de Mesquita, fundaram um hospital para atender as necessidades dos mais pobres da vila. Passados quatro séculos, esta instituição continua a ser um pilar do concelho de Mesão Frio, responsável pelo desenvolvimento de diversas respostas sociais, dirigidas à infância e juventude, terceira idade, emprego e cidadania, saúde e comunidade em geral (18).

A SCMMF possui uma estrutura residencial para pessoas idosas, destinada ao acolhimento de pessoas com mais de 65 anos de idade ou pessoas com problemas de saúde mental/física, que justifiquem a sua admissão (18). Esta instituição é responsável por dispor dos cuidados de saúde necessários às pessoas que dependem dela. A medicação e produtos de saúde e bem-

estar, que os utentes da SCMMF precisam, são preparados e dispensados pelas três farmácias existentes na vila de Mesão Frio, com rotatividade mensal.

A preparação e dispensa de medicação para os utentes residentes na SCMMF é realizada pela FNMF nos meses de março, junho, setembro e dezembro. Todas as fichas, geradas no programa informático, dos utentes que se encontram na SCMMF estão devidamente identificadas. A SCMMF envia por fax as receitas manuais ou eletrónicas dos utentes e a farmácia prepara e dispensa a medicação requerida. A dispensa é realizada colocando o medicamento a crédito na ficha dos utentes, assim como escrevendo o nome do mesmo na respetiva caixa. Posteriormente, um dos profissionais de saúde entrega a medicação na enfermaria da SCMMF. No final do mês, é emitida uma fatura de toda a medicação dispensada aos utentes da SCMMF, para que a instituição faça o pagamento da quantia devida.

Como o mês de março foi um dos meses em que a FNMF é responsável por preparar e dispensar a medicação dos utentes que se encontram neste estabelecimento, realizei muitas vezes esta tarefa. Devido à quantidade de produtos dispensados, este processo é sempre realizado por mais do que um profissional de saúde, minimizando-se a ocorrência de erros. Assim, eu era sempre supervisionada enquanto a executava. Devo acrescentar que tirei muito proveito profissional com a realização deste procedimento devido à grande variedade de produtos de saúde e bem-estar e medicamentos requeridos. Desta forma, comecei a conseguir associar nomes comerciais aos seus respetivos princípios ativos, assim como consegui ter mais contacto com suplementos alimentares, muito usados em faixas etárias mais avançadas.

2.10 Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

2.10.1 Atendimento ao público

É frequente os utentes dirigirem-se à farmácia antes de entrarem em contacto com um médico. Isto resulta no aumento da importância do farmacêutico na sociedade, desenvolvendo um papel decisivo na melhoria da qualidade da saúde. Esta classe profissional deve reger-se sempre pelo seu Código Deontológico, adotando uma postura cumpridora.

A interação entre o farmacêutico e o utente deve ser sempre cordial. O profissional de saúde deve comunicar sempre de forma compreensível e clara. Cada situação tem de ser avaliada o mais corretamente possível e o discurso deve ser adaptado ao indivíduo, de acordo com os padrões culturais e comportamentais. Deste modo, é possível a comunicação com o utente, utilizando termos que este entenda. O farmacêutico tem de demonstrar preocupação com a saúde do utente, questionando-o e respondendo a todas as dúvidas que lhe sejam colocadas. Deve explicar, as vezes que sejam necessárias, garantindo que o utente percebe a informação que lhe é facultada acerca do medicamento, nomeadamente a posologia, o modo de administração, a duração do tratamento, as precauções, os efeitos adversos importantes, as interações e condições de armazenamento (quando é necessário mencionar). A explicação

deve ser acompanhada de informação escrita. O utente deve sair da farmácia sem dúvidas que possam interferir com a correta toma da medicação.

Durante todo o percurso do estágio, foi-me inculcido um espírito profissional e de constante preocupação para com a saúde dos utentes. Esta conduta irá acompanhar-me durante toda a minha vida profissional. Por isso, tentei sempre garantir que o meu discurso se ajustava à pessoa que tinha na frente. No início, senti alguma dificuldade neste ponto, devido à variedade de níveis de cultura e comportamentos que os utentes apresentavam. Por vezes, avalei mal a situação, mas adaptava novamente a linguagem. Com o passar do tempo, comecei a conhecer os utentes usuais da farmácia, tornando esta tarefa mais fácil. Explicava, de forma o mais clara possível e compreensível, as informações importantes relacionadas com os medicamentos, escrevendo sempre na embalagem. Para perceber se tinha sido entendida, por vezes pedia ao utente para repetir a informação. Sempre que me era colocada uma questão, esforçava-me por responder corretamente e com rapidez, recorrendo quando necessário à informação científica do produto presente no programa informático Sifarma 2000. Por vezes, quando não consegui encontrar a resposta, pedia auxílio aos profissionais de saúde, que prontamente me ajudavam.

O atendimento ao público resume-se à dispensa de MSRM, quando o utente dispõe de receita médica e de MNSRM, que exige do farmacêutico um aconselhamento adequado. A dispensa de produtos de saúde e bem-estar, o aconselhamento de medidas farmacológicas adequadas ao utente e a medição de parâmetros bioquímicos também são situações que fazem parte do atendimento ao público e requerem igualmente um aconselhamento apropriado.

Apesar de os MSRM deverem ser apenas dispensados quando o utente apresenta a receita, existem exceções. Durante o estágio ocorreram situações pontuais em que dispensei MSRM sem o utente ter receita. Estes casos corresponderam a situações urgentes, em que os utentes sofriam de uma doença crónica e já não possuíam medicação para a mesma. Este tipo de procedimento só era realizado se o utente fosse conhecido da farmácia, pois só assim é possível ter uma perceção do seu histórico. A ficha do utente no programa Sifarma 2000 era consultada, verificando-se a terapêutico usual e quando tinha sido a última vez que tinha adquirido a medicação. Nestas circunstâncias, efetuava uma venda suspensa associada à ficha do utente em questão, entregando-lhe o comprovante de venda suspensa. A situação era posteriormente regularizada quando o utente apresentasse a respetiva receita na farmácia, sendo-lhe entregue a fatura definitiva.

É relevante mencionar quão importante é o Sifarma 2000 no atendimento ao público. Este programa informático permite o acesso a informação fundamental para um bom atendimento. A possibilidade da criação da ficha do utente, com a informação pessoal, associando a medicação ou produtos de saúde e bem-estar que este adquira na farmácia é algo que facilita muito a interação. Sucederam inúmeras situações em que os utentes não sabiam indicar o

medicamento que tomavam. Consultando as vendas, rapidamente se acesia a esta informação.

Considero pertinente salientar, que FNMF localiza-se numa vila com uma elevada percentagem de idosos. Esta faixa etária é particularmente afetada por diversas patologias. Devido a estes dois motivos, é normal a maioria dos utentes desta farmácia serem idosos, sendo que foi com esta população que mais comuniquei no atendimento ao público. Nestes casos deve ter-se especial atenção à posologia, precauções a ter na toma, interações e efeitos adversos. A adequação do discurso é de extrema importância neste grupo, algo que me fui apercebendo ao longo do estágio.

Independentemente do utente, o farmacêutico tem de ser um promotor da saúde e incentivar o uso racional do medicamento. Adquiri estas máximas ao longo do estágio e irei aplicá-las sempre.

2.11 Preparação de medicamentos

2.11.1 Medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Uma preparação oficial é preparada consoante o descrito numa farmacopeia ou num formulário, enquanto que a fórmula magistral é quando a preparação é feita segundo uma receita específica para aquele doente. Toda a responsabilidade inerente desta atividade recai sobre o DT (19). A preparação destes medicamentos deve realizar-se com vista o cumprimento das Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados.

No que diz respeito ao cálculo do preço dos medicamentos manipulados, o procedimento encontra-se legislado, dependendo da atualização automática e anual do fator F, utilizado no cálculo do valor dos honorários (20). Apenas alguns manipulados são comparticipados pelo Estado, especificamente em situações de não existir no mercado uma especialidade farmacêutica com a mesma substância ativa e forma farmacêutica, havendo a necessidade de adaptar as dosagens ou formas farmacêuticas para determinadas populações (21).

A FNMF não prepara medicamentos manipulados, pelo que não tive a oportunidade de preparar manipulados durante o estágio. O motivo pelo qual esta farmácia deixou de os preparar relaciona-se com a fraca procura por parte dos utentes. Por este motivo, prefere subcontratar os serviços de preparação de manipulados a outra farmácia, funcionando apenas como um intermediário entre esta e o utente, sendo que a FNMF não tira qualquer vantagem nesta transação. Aquando da dispensa de um medicamento manipulado, o cálculo do preço enviado é conferido. A ficha de preparação do medicamento manipulado, que é enviada junto com este pela farmácia que o preparou e a fotocópia da prescrição médica são arquivadas numa pasta designada para este efeito.

Apesar de não preparar medicamentos manipulados, a FNMF possui um laboratório com todo o equipamento e material necessário para a preparação dos mesmos, tal como está legalmente estabelecido na Deliberação nº1500/2004, de 7 de dezembro de 2004: alcoómetro; almofarizes de vidro e de porcelana; balança de precisão sensível ao miligrama; banho de água termostaticado; cápsulas de porcelana; copos de várias capacidades; espátulas metálicas e não metálicas; funis de vidro; matrizes de várias capacidades; papel de filtro; papel indicador pH universal; pedra para a preparação de pomadas; pipetas e provetas graduadas de várias capacidades; tamises (com fundo e tampa); termómetro e vidros de relógio (22). Para além disto, a farmácia dispõe de documentos com a descrição detalhada de todos os procedimentos necessários para a correta preparação de medicamentos manipulados, fichas de preparação de medicamentos manipulados (onde são registadas todas as informações relevantes, como o número de lote, as substâncias utilizadas e o seu lote, o modo de preparação, os dados do utente e do prescritor, o controlo da qualidade, os prazos de utilização e condições de conservação e o cálculo do preço de venda ao público), assim como os rótulos a colocar caso realize-se este tipo de preparações.

Apesar de não ter preparado medicamentos manipulados, tive acesso a toda a informação acima descrita, tendo-me sido explicado quais os procedimentos a seguir caso se a farmácia os preparasse.

2.11.2 Preparações extemporâneas

As preparações extemporâneas são desenvolvidas para substâncias que são instáveis na presença de água. Normalmente apresentam-se sobre a forma de pós liofilizados ou grânulos. Por esta razão, é necessário acrescentar água destilada no momento da utilização, formando-se soluções ou suspensões.

Apesar de não ter preparado medicamentos manipulados, preparei e dispensei por diversas vezes preparações extemporâneas, como por exemplo, a Amoxicilina com Ácido Clavulânico *Ratiopharm* 125 mg e 31,25mg/5 ml, pó para suspensão oral, destinado principalmente a uso pediátrico. Para a sua correta preparação, é necessário inicialmente soltar o pó que esteja nas paredes do recipiente. De seguida, adiciona-se um pouco de água destilada, agita-se vigorosamente e junta-se a restante água, até perfazer o volume marcado.

Quando se faz a dispensa deste tipo de preparações é importante salientar o modo como esta deve ser armazenada e a posologia recomendada pelo médico. É igualmente necessário mencionar o facto de ser preciso agitar a preparação antes de cada toma, sendo que só assim é possível a correta distribuição do princípio ativo na suspensão.

2.12 Cuidados de saúde prestados

2.12.1 Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

Os serviços que uma farmácia proporciona contribuem para o melhoramento da saúde dos seus utentes, consciencializando-os para a importância do controlo dos seus parâmetros bioquímicos e fisiológicos. O bom acompanhamento dos mesmos permite que sejam detetados problemas de saúde atempadamente. Por estes motivos, a FNMF disponibiliza diariamente diversos serviços, relacionados com a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, tais como:

- Medição da glicémia capilar;
- Medição da pressão arterial;
- Medição dos triglicéridos;
- Medição do colesterol total;
- Teste de gravidez;
- Medição da altura, peso, IMC e percentagem de gordura.

A grande maioria destas medições são realizadas no gabinete de atendimento personalizado, por todos os profissionais de saúde, sendo que na porta do mesmo está afixado o custo associado a cada um deles. Numa das paredes deste gabinete, de forma visível, encontra-se afixado o “Procedimento de segurança para uma correta determinação de parâmetros bioquímicos” (Anexo 2.7), assim como o “Procedimento de emergência”, que discrimina o que fazer em acidentes de exposição ao sangue e em casos de picada acidental sem identificação do utente (Anexo 2.8). Este gabinete está equipado com tudo o que é necessário para efetuar as medições, possuindo contentores adequados aos resíduos produzidos, nomeadamente um contentor de eliminação para resíduos do grupo III (material de risco biológico como vestígios de sangue) e um para resíduos do grupo IV (material cortante e perfurante). A recolha e eliminação destes resíduos é efetuada por uma empresa especializada contratada pela farmácia.

A medição da altura, peso, IMC e percentagem de gordura é realizada na balança que se encontra na área de atendimento, que emite um pequeno talão com todos estes valores. O valor a pagar pelo utente está colocado na própria balança de forma visível.

Durante o meu estágio, realizei por diversas vezes a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. Para ser mais precisa, executei medições de glicémia capilar, de pressão arterial, colesterol total e triglicéridos. Para que fosse possível conseguir executar estes procedimentos de forma autónoma, foi-me previamente explicado como desempenhar corretamente cada um deles. Durante esta etapa, constatei que necessitava de fazer uma pequena revisão teórica, de forma a relembrar os valores de referência para cada um dos parâmetros. Esta revisão possibilitou, numa fase mais avançada, a prestação de aconselhamentos pertinentes quando os parâmetros medidos estavam de acordo com os

valores de referência e nas situações em que o mesmo não se verificava. Durante as primeiras semanas de estágio, observei atentamente as medições executadas pelos profissionais de saúde, de forma a consolidar os conhecimentos teóricos que me tinham sido fornecidos. Após estar suficientemente informada, passei a ser a pessoa responsável por todas as medições de parâmetros fisiológicos e bioquímicos da farmácia, sempre que estava disponível para tal. Devo revelar que foi uma das tarefas mais valorosas que realizei em termos profissionais e pessoais. Consegui aplicar muitos conhecimentos adquiridos durante o ciclo de estudos em Ciências Farmacêuticas e tive a oportunidade de estar mais perto dos utentes, aconselhando-os sempre que necessário.

2.12.2 Serviços disponibilizados

Os serviços são uma boa forma de melhorar o interesse do utente pela farmácia, assim como permitem a diferenciação das mesmas. Por estas razões, a FNMF disponibiliza diversos serviços aos seus utentes, como:

- Administração de injetáveis;
- Aconselhamento dermatológico;
- Testes de audição.

A administração de injetáveis é realizada apenas pelo farmacêutico da farmácia que está devidamente habilitado, neste caso pelo DT. É um serviço que se encontra disponível diariamente. Todos os outros são facultados periodicamente aos utentes interessados, sendo desempenhados por pessoas especializadas.

O aconselhamento dermocosmético é realizado por uma conselheira de uma das linhas de dermocosmética exploradas pela farmácia, a Galénic®. Já a assistência a utentes com aparelhos auditivos, que inclui a aplicação e manutenção de aparelhos de audição, é um serviço que é feito por um técnico especialista da Casa Sonotone®. Estes serviços são realizados na sala suplementar, existente para estes propósitos, de modo a não interferirem com os que são prestados todos os dias na farmácia. Convém referir que a sua prestação é gratuita para os utentes.

2.13 Programa VALORMED

A FNMF é uma das muitas farmácias portuguesas aderentes ao programa VALORMED, que tem como objetivo “a recolha e tratamento dos resíduos de medicamentos, conduzindo a um processo de recolha e tratamento seguros” (23). Deste modo, estes detritos são destruídos adequadamente, prevenindo-se os danos ambientais que podem provocar.

Para o sucesso deste programa, é necessário a contribuição dos farmacêuticos. É da sua responsabilidade, alertar os utentes para os perigos associados à colocação dos medicamentos nos contentores de lixo comum. Também os deve informar que podem deixar os resíduos dos medicamentos na farmácia, para serem colocados num contentor próprio.

Todo este processo inicia-se com o utente, que entrega o medicamento a um dos profissionais de saúde. Posteriormente, o medicamento é colocado no contentor próprio, disponibilizado pela VALORMED, que está localizado num local resguardado dos utentes, na zona posterior à área de atendimento. Quando a capacidade do contentor é atingida, este é corretamente fechado. O seu encaminhamento ao VALORMED, é realizado através de um dos fornecedores. Para isto, é necessário aceder ao menu de Atendimento do Sifarma 2000 e colocar a designação CONTENTOR. O próprio programa informático remete para uma janela, onde é necessário ler, com o leitor ótico, o número de série do contentor (localizado numa das suas laterais) e colocar o fornecedor responsável pela recolha. No final é impresso um documento que deve ser assinado pelo farmacêutico e pelo fornecedor, acompanhando o contentor.

Na FNMF é frequente os utentes entregarem resíduos de medicamentos que já não utilizam ou com o prazo de validade expirado. Isto demonstra o bom trabalho da farmácia para a consciencialização dos seus utentes.

Durante o período que decorreu o meu estágio, eram-me frequentemente entregues medicamentos para serem remetidos ao contentor VALORMED. Também me foi cedida a oportunidade de desempenhar o procedimento associado ao encaminhamento do contentor ao VALORMED.

É fulcral que os farmacêuticos tenham uma boa formação nesta temática, uma vez que, que só estando bem informado é que se consegue passar a mensagem correta aos utentes. Por esta razão, acredito que o conhecimento que adquiri sobre esta matéria durante o estágio, ajudou a tornar-me numa farmacêutica mais consciente e competente.

2.14 Programa de Troca de Seringas

O Programa de Troca de Seringas teve início em 1993 com o objetivo de prevenir as infeções provocadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humano (VIH) entre pessoas que utilizam drogas injetáveis. Consiste na recolha e posterior destruição do material usado, assim como a distribuição de material esterilizado. As farmácias comunitárias são um dos locais onde é possível ter acesso a este programa (24). Este programa foi descontinuado durante algum tempo, mas foi retomado de forma gradual a partir de janeiro de 2015 (25).

A inclusão das farmácias comunitárias nestes programas direcionados para a melhoria da saúde pública, contribui para aumentar a evidência de que são uma mais valia nos cuidados de saúde. É importante reconhecer-se que as farmácias não servem apenas para a venda de medicamentos e produtos de saúde e bem-estar, mas também contribuem para a saúde da comunidade. Por isso, a FNMF presta este serviço de saúde desde setembro de 2017.

Inicialmente, os *kits* são adquiridos a um dos fornecedores habituais da farmácia, sendo compostos por duas seringas, dois toalhetes desinfetantes, um preservativo, duas ampolas de

água bidestilada, dois filtros, dois recipientes para preparação da substância, duas carteiras de ácido cítrico e um folheto informativo (25). A receção é realizada consoante foi anteriormente explicada para os restantes produtos. De seguida, os *kits* são colocados num local resguardado no balcão de atendimento, junto ao contentor onde os utentes colocam as seringas usadas, longe do alcance dos utentes. O *kit* é dispensado na troca de seringas usadas por utilizadores de drogas injetáveis. A dispensa é realizada da forma mais breve e discreta possível. A venda é efetuada após a entrega do *kit*, sendo que é realizada como uma venda normal, uma vez que o próprio Sifarma 2000 reconhece o que foi dispensado. A Portaria nº 301-A/2016, de 30 de novembro de 2016, estabelece que este serviço seja gratuito para o utente, mas as farmácias são remuneradas no valor de 2,40 € por cada *kit* dispensado. A faturação é efetuada à entidade devida, no final de cada mês (25).

No período inicial do estágio, fui instruída sobre como deveria agir caso um utente pretendesse trocar as seringas, assim como o local do contentor para depositar as seringas usadas e o local dos *kits*.

2.15 Cartão da Farmácia Nova de Mesão Frio

A FNMF optou por criar um cartão próprio da farmácia, que permite a acumulação de 2% do valor total de cada compra, independentemente do imposto sobre o valor acrescentado (IVA) dos produtos. O utente pode descontar o valor acumulado em qualquer compra, quer seja produtos de saúde e bem-estar ou medicamentos. O desconto só é realizado quando se atinge a acumulação de 5 euros. Quando isto acontece, o utente é informado que a partir daquele momento pode descontar o valor que está no cartão, avisando o profissional de saúde no início da compra. A criação do cartão é gerada num programa informático próprio, independente do Sifarma 2000.

No início do estágio, tive uma explicação acerca do funcionamento do cartão e dos descontos. Deste modo, quando transacionei para o atendimento ao público já estava bastante familiarizada com o procedimento.

2.16 Interação com outros profissionais de saúde

As farmácias para exercerem a sua atividade e contribuir para uma sociedade com cuidados de saúde de excelência tem de se relacionar da melhor forma com outros profissionais de saúde, como outros farmacêuticos ou médicos. Um trabalho conjunto entre os farmacêuticos e os médicos fomenta o aumento do uso racional do medicamento, facultando vantagens terapêuticas aos utentes. Também é fundamental uma boa comunicação com outros farmacêuticos, promovendo-se o espírito de ajuda e solucionamento de problemas que possam surgir.

Para além destes, também é necessário manter uma boa interação com os delegados comerciais, pois são uma das formas da farmácia ter contacto com a Indústria Farmacêutica.

A relação com estes profissionais é de imensa relevância nos tempos de hoje, sendo imprescindível a discussão de vantagens para a farmácia, devido à crescente competitividade do setor. Para além disto, é possível contribuir para o melhoramento da saúde da comunidade.

A FNMF recebe regularmente visitas dos delegados comerciais, previamente agendadas com o DT. Normalmente, as reuniões decorrem na presença do DT e da farmacêutica adjunta.

2.17 Contabilidade e gestão

Nos dias de hoje, considerando a conjuntura económica nacional, a gestão nas farmácias é de extrema relevância. Por esta razão, o farmacêutico deve possuir conhecimentos que permitam a melhor gestão possível, maximizando os lucros e diminuindo os desperdícios. Apesar de a farmácia ser uma espécie de negócio, tem de se ter em atenção que a saúde dos utentes deve vir sempre em primeiro lugar.

Apesar de muitas farmácias optarem por ter profissionais responsáveis apenas pela contabilidade e gestão, na FNMF todo o processo relacionado com estas áreas é realizado pelo DT. Deste modo, reconheço a importância de o farmacêutico ter de possuir conhecimentos relacionados com estes domínios. Assim, o DT da farmácia, em adição à responsabilidade da faturação, também é responsável por fazer a gestão de *stocks*, realizando as encomendas; gestão dos recursos humanos; negociação das melhores condições para a farmácia, principalmente com os delegados comerciais e organização da inúmera documentação existente na farmácia.

A metodologia *Kaizen* é outra ferramenta que é usada para melhorar a gestão da farmácia, facilitando a distribuição das tarefas, a avaliação de desempenho dos profissionais de saúde e o envolvimento da equipa na boa prática profissional da farmácia.

2.17.1 Processamento do receituário e faturação

O processamento do receituário engloba a sua conferência, explicada num dos capítulos anteriores. Deste modo, quando a faturação é realizada, a conferência já se encontra feita, facilitando este processo.

Recapitulando, cada lote de um organismo é composto por 30 receitas. No final do mês, efetua-se o fecho de cada um dos lotes existentes de todos os organismos, independentemente de estes terem atingido ou não as 30 receitas. Para tal, é essencial o acesso ao menu *Gestão de Lotes por Faturar* do Sifarma 2000. Quando o lote é fechado, é emitido um verbete de identificação do lote, que contém um resumo das receitas. Posteriormente, o verbete é carimbado e anexado às respetivas receitas. Desta forma, no início do mês seguinte é iniciada uma nova série de lotes. Para além do verbete, no fecho da faturação são emitidos a relação resumo de lotes e a fatura mensal de medicamentos.

No caso do receituário faturado ao SNS, as receitas são recolhidas pelos Correios de Portugal (CTT) até ao dia 5 do mês seguinte, para envio ao Centro de Conferências de Receituário. São enviados os verbetes com as respetivas receitas, um exemplar documento relação resumo de lotes e 2 exemplares da fatura (original e duplicado). No caso das receitas eletrónicas sem papel, o lote é composto por todas as receitas organizadas sequencialmente. Não é impresso nenhum verbete, apenas é gerado o documento relação resumo de lotes e fatura. Os lotes das receitas eletrónicas em papel (organismo de participação 99) são compostos pelas 30 receitas.

Quanto ao receituário pertencente a organismos complementares, a sua documentação é enviada num envelope à Associação Nacional das Farmácias (ANF). É enviado os verbetes com as respetivas receitas e 3 exemplares do documento relação resumo de lotes e 3 exemplares da fatura.

Os documentos correspondentes ao Serviço de Troca de Seringas são igualmente enviados à ANF, sendo enviados o resumo relação de lotes e a fatura, três exemplares de cada. Posteriormente, ANF entra em contacto com a entidade responsável por efetuar a faturação às farmácias, o Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (25).

Ocorrem situações em que as receitas são devolvidas, apesar de serem conferidas anteriormente. Por conseguinte, não ocorre o pagamento do valor da participação. Os motivos da devolução podem ser receitas rasuradas, não assinadas pelo médico prescriptor ou falta da vinheta do médico. Há certos casos em que é possível corrigir o erro, voltando a enviar a receita com a informação que se já a efetuar o envio da mesma receita corrigida. Nas situações em que a correção não é exequível, é emitida uma nota de crédito. Anteriormente, esta nota era realizada pelo DT, enviada ao Centro de Conferência de Receituário, que conferia e voltava a enviar à farmácia. Hoje em dia, a ANF disponibiliza esta informação na sua plataforma online. Isto permite o acesso às notas de crédito realizadas pelo SNS, assim como o motivo que levou à devolução da receita.

Durante o estágio, foi-me dada a oportunidade de acompanhar este processo, tendo me sido dada uma explicação do funcionamento da faturação.

2.18 Conclusão

O estágio em farmácia comunitária é de extrema importância na formação dos futuros farmacêuticos. Contribuiu de forma decisiva para o conhecimento da realidade diária de uma farmácia e de todas atividades desempenhadas pelo farmacêutico.

Considero que o meu estágio na FNMF foi um marco importantíssimo na minha vida de estudante. As competências e a sabedoria que me foram tão amavelmente ensinadas pelo DT e farmacêutica adjunta irão acompanhar-me durante toda a minha vida profissional. Nesta

farmácia fui recebida e integrada prontamente numa equipa profissional caracterizada por um espírito ético, profissional e correto. Esta atitude marcou o meu estágio, mas também me enriqueceu a nível pessoal.

O estágio proporcionou a colocação em prática dos conhecimentos aprendidos durante a formação universitária, levando à sua consolidação. Das mais diversas tarefas realizadas, destaco o atendimento ao público e o seu aconselhamento. Foi a atividade que mais apreciei, pois evidenciou a importância do farmacêutico na saúde dos utentes, assim como a confiança depositada nestes profissionais. Por este motivo, posso afirmar que o estágio serviu para estimular a minha vontade em ser uma melhor farmacêutica.

Como o mundo das Ciências Farmacêuticas está sempre a evoluir, surgindo todos os dias informações novas, é imperativo os farmacêuticos atualizarem a sua formação. Desta forma, é capaz de prestar os melhores cuidados de saúde, motivando o uso racional da medicação e aumentando o seu papel na saúde da comunidade.

Em suma, como futura farmacêutica acredito que o estágio na FNMF auxiliou imenso a minha formação, ajudando a tornar-me uma melhor profissional.

2.19 Referências bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. A farmácia comunitária. [Internet] OF; [Citado em 07 de fevereiro de 2018] Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.
2. Santos HJ, Nunes da Cunha I, Coelho PV, Cruz P, Botelho R, Faria G, et al. Boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária. 3ª edição. 2009. 53 p.
3. Várzea J. Mesão Frio: Localização. [Internet] Mesão Frio; 2011: [Citado em 07 de fevereiro de 2018] Disponível na Internet: <http://www.mesaofrio.com.pt/index.php/joomla-overview.html>.
4. Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto de 2007 de 2007. D da Repub. 2007;1-35.
5. *Kaizen Institute*. Sobre o Instituto *Kaizen*. [Internet] 2018 [Citado em 20 de fevereiro de 2018] Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/kaizen-institute.html>.
6. Ministério da Saúde. Despacho nº 2935-B/2016, de 24 de fevereiro de 2016. D da Repub. 2016;2015-6.
7. Administração Central do Sistema de Saúde. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 2014;1-23.
8. INFARMED I.P. Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho de 2015. Legis Farm Compil. 2015.
9. Sistema Nacional de Saúde. Medicamentos. [Internet] 2017 [Citado em 6 de março de 2018] Disponível na Internet: <https://www.sns.gov.pt/sns-saude-mais/medicamentos/>.
10. Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro de 1993. D da Repub. 1991;18.
11. INFARMED. Portaria n.º 222 / 2014, de 4 de novembro de 2014. Legis Farm Compil.2014;1-4.
12. Department of Essential Drugs and Other Medicines World Health Organization. The Role of the Pharmacist in Self-Care and Self-Medication. [Internet] The Hage; 1998 [Citado em 23 de março de 2018] Disponível na Internet: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip32e/3.2.html#Jwhozip32e.3.2>.
13. Despacho nº17690/2007, de 23 de julho de 2007. D da Repub. 2007;10-2.
14. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Nutrição e Alimentação - Rotulagem e Nutrição: Suplementos alimentares. [Internet] 2009. [Citado em 30 de março de 2018] Disponível na Internet: <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=5904430&cboui=5904430>.

15. Decreto-Lei nº189/2000, de 12 de agosto de 2000. D da Repub. 2017;11-6.
16. Portaria nº262/2016, de 7 de outubro de 2016. D da Repub. 2016;3514-5.
17. Santa Casa da Misericórdia de Mesão Frio. História. [Internet] Mesão Frio [Citado em 19 de março de 2018] Disponível na Internet: <http://scmmfrio.wixsite.com/site/>.
18. INFARMED. Portaria nº594/2004, de 2 de junho de 2004. Legis Farm Compil. 2004;129:3441-5.
19. INFARMED. Portaria nº769 / 2004, de 1 de julho de 2004. Legis Farm Compil. 2004;4-7.
20. INFARMED. Despacho nº18694/2010, de 18 de novembro de 2010. Legis Farm Compil. 2010.
21. INFARMED. Deliberação nº1500/2004, de 7 de dezembro de 2004. Legis Farm Compil. 2004;1-2.
22. VALORMED. Quem somos. [Internet] [Citado em 28 de março de 2018] Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>.
23. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. Programa de Troca de Seringas. [Internet] 2018 [Citado em 28 de março de 2018]. Disponível na Internet: <http://spms.min-saude.pt/servicos-partilhados-de-saude/>.
24. Portaria nº301-A/2016, de 30 de novembro de 2016. D da Repub. 2016;(2):4270-(2).

Capítulo 3 - Estágio em Farmácia Hospitalar

3.1 Introdução e localização

A Farmácia Hospitalar engloba todas as atividades farmacêuticas praticadas em ambiente hospitalar, exercendo-se sobre a forma de Serviços Farmacêuticos (SF) (1). Estes serviços têm enorme importância na estrutura de um hospital. É um departamento com autonomia técnica e científica, mas que responde à direção clínica e à administração hospitalar. Os SF são responsáveis por assegurar a terapêutica medicamentosa aos doentes; garantir que os medicamentos são seguros, que têm qualidade e que são eficazes; integrar equipas de cuidados de saúde e promover ações de investigação e ensino (2).

O farmacêutico, indispensável nos SF, tem de estar dotado de diversas competências que permitam o desenvolvimento das tarefas que lhe são incutidas. Este profissional de saúde tem um papel ativo na aquisição e gestão de medicamentos, na sua distribuição aos serviços e na disseminação de conhecimentos científicos e técnicos relacionados com as inovações terapêuticas e com os ensaios clínicos. O DT é obrigatoriamente um farmacêutico especialista em farmácia hospitalar, título atribuído pela Ordem dos Farmacêuticos. É sobre a sua pessoa que recai a responsabilidade da terapêutica administrada a todos os doentes presentes na unidade hospitalar (3).

A Unidade Local de Saúde (ULS) da Guarda é composta por dois hospitais: o Hospital Sousa Martins e o Hospital Nossa Senhora da Assunção. Engloba também 13 centros de saúde (Almeida, Celorico da Beira, Figueira de Castelo Rodrigo, Fornos de Algodres, Gouveia, Guarda, Manteigas, Mêda, Pinhel, Sabugal, Seia, Trancoso e Vila Nova de Foz Côa).

Os SF da ULS da Guarda estão localizados no Hospital Sousa Martins, no piso -1, podendo ser acedidos facilmente por via interna ou externa. Este serviço faz a distribuição de medicamentos a doentes de ambulatório, existindo um elevador e escadas na área das consultas externas que dão acesso rápido aos SF. O responsável pelos SF é o Dr. Jorge Aperta.

O seu horário de funcionamento é das 8 horas até às 20 horas, de segunda a domingo. Após este período, das 20 horas até às 24 horas, há um farmacêutico nos SF, em presença física. Devido à possibilidade de surgimento de situações fora deste horário, um farmacêutico encontra-se de prevenção, disponível via telefone.

O presente relatório relata o período de estágio decorrido na ULS da Guarda, nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins, com início no dia 9 de abril de 2018 e prolongando-se até dia 1 de junho do mesmo ano.

3.2 Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos

3.2.1 Áreas funcionais dos Serviços Farmacêuticos

Os SF da ULS da Guarda estão dotados de áreas amplas, higienizadas, iluminadas, com temperatura e humidade adequadas e devidamente controladas.

Todas as salas estão identificadas por placas visíveis, possuindo o equipamento adequado. As áreas existentes nos SF são as seguintes:

- Vestiário masculino e vestuário feminino, com cacifos e instalações sanitárias;
- Sala designada para a arrumação de todo o material de limpeza;
- Sala para reuniões ou descanso;
- Gabinete de secretariado técnico;
- Laboratório de farmacotecnia;
- Gabinete do Diretor dos SF;
- Arquivo onde é guardada e mantida toda a documentação;
- Secretariado;
- Sala dos farmacêuticos;
- Sala destinada à distribuição;
- Sala dedicada ao atendimento em ambulatório;
- Sala dos estagiários;
- Sala para preparação de citotóxicos e sala para preparação de estéreis/parentéricas (este último espaço ainda não se encontra funcional);
- Sala para lavagem e desinfeção de todo o material (este local encontra-se próximo de uma das entradas, de forma a que o material seja logo lavado antes de entrar nos serviços farmacêuticos);
- Armazém dos medicamentos em geral - Farmácia Central;
- Armazém de soluções de grande volume;
- Armazém de desinfetantes e inflamáveis;
- Sala de reembalagem;
- Espaço destinado aos cuidados primários, local onde é preparado e colocado o material a dispensar para os diversos centros de saúde e extensões;
- Local da receção dos medicamentos, onde estão identificadas a zona de medicamentos a rececionar e a zona de medicamentos a enviar aos centros de saúde. Este espaço tem ligação ao exterior, onde se encontra um parque de estacionamento para os veículos de transporte.

3.3 Recursos humanos

Tal como em qualquer local profissional, os serviços farmacêuticos de um hospital têm de estar dotados de pessoas devidamente instruídas.

Um bom ambiente entre todos os profissionais impulsiona a melhoria dos cuidados de saúde prestados. Adicionalmente uma postura de interajuda e comunicativa proporciona a rápida resolução de problemas que possam surgir inesperadamente.

Por esta razão, a ULS da Guarda possui uma vasta equipa multidisciplinar, dotada de profissionais competentes e habilitados. Estes desempenham as respetivas tarefas diárias com vista a satisfação da qualidade e responsabilidade dos serviços prestados neste local. A equipa é composta por:

- 1 Farmacêutico Diretor dos SF;
- 8 Farmacêuticos responsáveis pela distribuição tradicional e distribuição em unidose, reembalagem, controlo de benzodiazepinas, psicotrópicos e/ou estupefacientes e manipulados, preparação de citotóxicos, ambulatório e cuidados primários;
- 6 Técnicos de diagnóstico e terapêutica;
- 4 Auxiliares de saúde;
- 3 Administrativos do aprovisionamento;
- 1 Secretária administrativa.

Analisando o número de farmacêuticos existentes nesta unidade hospitalar, pode-se concluir que a ULS da Guarda possui os necessários para funcionar corretamente.

A razão da afirmação anterior relaciona-se com o facto de existirem normas que referenciam o número mínimo de recursos humanos que os SF devem possuir para funcionarem corretamente, nomeadamente o Manual de Farmácia Hospitalar e as Boas Práticas de Farmácia Hospitalar (2) (4).

É importante mencionar que, quando o Diretor dos SF não está disponível, existe um farmacêutico designado para o substituir.

3.4 Sistemas e critérios de aquisição

A gestão nos SF é muito importante e tem como principais objetivos o uso correto dos medicamentos e a sua dispensa em boas condições. É obrigação do farmacêutico providenciar as terapêuticas essenciais a preços mais baixos. Para isto, tem de fazer uma boa gestão dos recursos económicos existentes.

A seleção dos medicamentos tem de ser realizada com base no Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) e tendo em conta as necessidades dos doentes. Este processo engloba o trabalho conjunto com a Comissão de Fármaco e Terapêutica (CFT). Esta comissão é responsável pela aprovação dos medicamentos necessários para determinadas situações, não incluídos no FNM (5).

A aquisição de medicamentos é tarefa do farmacêutico hospitalar, que trabalha junto com os serviços de aprovisionamento do hospital. De forma a facilitar a comunicação e coordenação entre estes dois departamentos, dentro das instalações dos SF existe um gabinete que apoia nas tarefas administrativas e de aprovisionamento. Na ULS da Guarda, o farmacêutico responsável pelo processo de aquisição é o Diretor dos SF, o Dr. Jorge Aperta.

A aquisição é efetuada utilizando o programa informático Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF) e pode ser realizada de duas formas. Pode-se fazer uma encomenda através da realização de uma lista com os medicamentos que é necessário adquirir, observando as prateleiras ou tendo conhecimento prévio do que é preciso comprar. A outra forma é recorrendo ao GHAF, uma vez que todos os medicamentos ou produtos de saúde têm previamente definidos informaticamente os seus pontos de encomenda. O ponto de encomenda é a quantidade mínima a partir da qual é necessário efetuar uma encomenda, ou seja, o programa informático com base nesta informação efetua uma proposta de encomenda. O farmacêutico analisa cada uma das sugestões dos medicamentos e produtos de saúde, tendo em consideração o consumo médio mensal de cada um e a situação atual do hospital.

Para detetar atempadamente ruturas de *stock*, é importante ser realizada uma observação das prateleiras do armazém pelo farmacêutico responsável. Isto deve ser feito porque o programa não atualiza imediatamente os *stocks*.

Depois da realização da encomenda, os administrativos do aprovisionamento executam as medidas necessárias para a compra do encomendado. Antes de a compra ser realizada, o farmacêutico tem de autorizar as notas de encomenda.

Durante o período do estágio, acompanhei o trabalho desenvolvido pelo farmacêutico responsável pela aquisição. Realizei encomendas tendo por base uma lista manual de medicamentos e produtos de saúde em falta. Para além disto, criei uma encomenda recorrendo ao GHAF, analisando cada medicamento e ajustando as unidades a encomendar. Foi-me ainda dada a oportunidade de autorizar notas de encomendas.

3.4.1 Caso especial de aquisição - Autorização de Utilização Excecional

Há certos medicamentos que precisam de uma Autorização de Utilização Excecional (AUE), nomeadamente fármacos que ainda não possuem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal ou fármacos para os quais ainda não existe a avaliação económica por parte do INFARMED.

Nestes casos, esta autorização tem de ser requerida ao INFARMED através do seu site na Internet. O farmacêutico dos SF do hospital inicialmente tem de analisar a situação e introduzir os dados no portal Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de

Saúde (SIATS). O pedido é enviado à CFT, que o encaminha para a direção clínica do hospital, para posterior reencaminhamento ao INFARMED. Se o parecer do INFARMED for positivo, o medicamento é adquirido para ser utilizado em situações muito particulares.

3.4.2 Caso especial de aquisição - Rutura de stock

Por diversos motivos, podem acontecer ruturas de *stock* e a compra dos medicamentos pode não ser realizada atempadamente. Nestas situações, a ULS da Guarda recorre à farmácia comunitária.

O Diretor dos SF entra em contacto telefónico com o farmacêutico da farmácia em questão, explica o caso e encomenda as unidades necessárias. A farmácia comunitária envia as faturas junto com os medicamentos e o farmacêutico dos SF retira os códigos de barras das caixas enviadas, anexando às respetivas faturas. Para auxiliar todo este processo, o diretor dos SF criou tabelas para serem preenchidas com a informação relativamente ao que é comprado às farmácias comunitárias, facilitando o trabalho posterior desenvolvido pelos administrativos.

3.5 Receção de encomendas

A receção das encomendas nos SF do Hospital Sousa Martins é efetuada num local designado para esta tarefa, localizado junto a uma porta com saída para o exterior e próximo dos 3 armazéns existentes no serviço. Este espaço está equipado com uma secretária, um computador, cadeiras, prateleiras para colocação dos medicamentos a enviar para os centros de saúde e um frigorífico para armazenar os produtos de frio, enquanto estes aguardam a receção.

A receção de encomendas envolve o técnico de diagnóstico e terapêutica, responsável por este processo, e os administrativos. De forma a acelerar e facilitar o procedimento, é utilizado o programa informático GHAF.

Quando as encomendas são entregues vêm acompanhadas de uma fatura ou guia de remessa. O técnico tem de verificar se o que foi encomendado corresponde à encomenda rececionada. Também verifica o estado dos produtos recebidos. No GHAF é inserido o número de encomenda, colocada a data, o número de lote e, quando necessário, o prazo de validade (o programa informático associa o prazo de validade se o lote dos medicamentos for o mesmo). No final, o técnico assina os documentos e coloca a data da receção, para posterior envio aos serviços administrativos dos SF.

Algo que é importante ter sempre em atenção é o prazo de validade, uma vez que este deve ser preferencialmente superior a seis meses. Caso seja inferior a este limite, os SF têm de ter a certeza que irão gastar aqueles produtos antes de a validade expirar. Se após a análise da situação, os SF concluírem que não irão consumir os produtos em tão pouco tempo, entram em contacto com o laboratório e efetuam uma devolução.

3.6 Armazenamento

Os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos nos SF da ULS da Guarda estão acondicionados em três armazéns: na farmácia central; no armazém para as soluções de grande volume e no armazém para os inflamáveis. Estes locais têm condições de temperatura, humidade, iluminação e espaço adequadas e controladas. Possuem portas largas que permitem a passagem de material de grande volume e encontram-se próximos do local onde as encomendas são rececionadas.

De forma a garantir que os produtos mantenham a sua estabilidade, é necessário controlar a temperatura e a humidade. Assim sendo, estão dispostos termohigrómetros nas áreas de armazenamento. A temperatura não deve ultrapassar os 25°C e a humidade deve estar abaixo de 60%. Quanto aos produtos de frio, a temperatura deve estar entre os 2°C e os 8°C.

O armazém dos medicamentos gerais é uma zona bastante ampla. Está equipado com diversas prateleiras para o acondicionamento dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos. Os produtos utilizados em oftalmologia, os contraceptivos, os produtos dietéticos (nutrição entérica e parentérica) e pensos terapêuticos estão colocados em prateleiras próprias.

O armazenamento de todos os produtos é efetuado por ordem alfabética de DCI e segundo o critério “*First expired/First out*”. Para otimizar todo este processo, quando ocorrer a abertura de uma caixa, esta é assinalada como tal, escrevendo-se a letra A (aberta). Para além disto, existem etiquetas a identificar o local de cada produto com informação acerca da forma farmacêutica, dose e via de administração. Estas etiquetas possuem sinalética importante.

Uma das sinaléticas mais importantes num hospital é a sinalética relacionada com os medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto similar, conhecidos como LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*). A Direção Geral de Saúde (DGS) desenvolveu uma Norma de Orientação (NOC), com o objetivo de ajudar as instituições de saúde a instituir uma série de práticas que ajudem os profissionais de saúde a identificar corretamente os medicamentos. O Hospital de Sousa Martins implementou as orientações desta NOC, evitando a administração incorreta de medicamentos (lista de medicamentos LASA - Anexo 3.1). Desta forma, a segurança dos doentes é protegida. Nas etiquetas a identificar estes medicamentos, são colocadas letras maiúsculas no meio das denominações ortograficamente semelhantes para auxiliar a diferenciação (6). Para além disto, também é colocado o sinal de STOP.

Os medicamentos de alerta máximo ou de alto risco (MARS) quando incorretamente utilizados têm um elevado risco de causar danos significativos ao doente. De forma a aumentar a segurança destes medicamentos e diminuir os casos de doentes que sofrem as consequências da incorreta utilização desta medicação, a DGS criou uma NOC para orientar as instituições

prestadores dos cuidados de saúde. Esta NOC estipula que haja uma correta sinalização destes medicamentos, de forma a que sejam identificados por todos os profissionais de saúde (7). O Hospital de Sousa Martins adotou o conjunto de normas da DGS, implementando uma sinalética eficaz que permite a imediata identificação dos MARS (lista de medicamentos MARS - Anexo 3.2). Esta sinalética consiste na colocação de um triângulo invertido com o sinal de perigos vários. Atualmente esta sinalética está a ser implementada nos serviços do hospital. Os SF elaboraram uma lista identificando os MARS e os LASA, tal como está indicado nas respetivas NOCs.

No armazém dos medicamentos gerais estão ainda frigoríficos para armazenar os medicamentos, como as vacinas e os hemoderivados, que necessitem de estar a temperaturas mais baixas para manter a sua estabilidade. Também é neste local que se encontra uma arca com temperatura a -41°C para o armazenamento das unidades de plasma. Existem também três cofres para colocação de benzodiazepinas e psicotrópicos e/ou estupefacientes e medicamentos cujo valor de compra é extremamente elevado. Possui ainda um armário para colocação dos antídotos e outro onde são colocados os medicamentos em quarentena.

O armazém dos inflamáveis e desinfetantes, devido à natureza destes produtos, tem uma porta corta-fogo com fecho automático, paredes com revestimento à prova de fogo e todos os equipamentos necessários para a extinção rápida de qualquer ignição (detetor de fumos e chuveiro).

O armazém de soluções de grande volume possui uma porta com dimensões que permite a entrada de paletes com grande quantidade de caixas. É igualmente uma sala ampla, com condições adequadas em termos de humidade, temperatura e iluminação.

Os citotóxicos são colocados num armário fechado à chave, numa sala contígua ao espaço onde ocorre a preparação de citotóxicos.

Os medicamentos dispensados em ambulatório são guardados num armário e em dois frigoríficos existentes na área onde são dispensados estes medicamentos.

A primeira semana de estágio nos SF em questão foi passada nos armazéns, realizando uma lista de todos os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos que estavam nestes espaços, inclusive as suas indicações terapêuticas, formas farmacêuticas, dosagem e via de administração. Esta tarefa inicial permitiu que me familiarizasse com os diferentes produtos existentes, instrumento facilitador da compreensão das restantes funções do farmacêutico hospitalar.

3.7 Distribuição

A distribuição dos medicamentos é uma das áreas mais importantes nos SF. Tem como objetivos proporcionar o cumprimento da prescrição, garantir a correta administração dos

medicamentos, monitorizar a terapêutica, racionalizar a distribuição e os custos e diminuir os erros associados à medicação (2).

Como a ULS da Guarda é composta por 2 hospitais e 13 centros de saúde, a distribuição é diferente do que acontece num só hospital. Por esta razão, esta área assume um papel muitíssimo relevante nas atividades diárias do farmacêutico hospitalar.

Acompanhei a distribuição durante 3 semanas, seguindo o trabalho desenvolvido pelos farmacêuticos nesta área. No Hospital Sousa Martins, foram designados 6 farmacêuticos para o desempenho desta tarefa, sendo que cada um é responsável por um ou mais tipos de distribuição. Também estão distribuídos por serviços clínicos.

O GHAF é o programa informático utilizado para gerir o circuito do medicamento, permitindo o acesso a informação importante. Para além disto, é recorrendo a este programa que se efetua a validação da prescrição. O GHAF também tem a particularidade de fornecer informação acerca do custo de cada medicamento, permitindo uma monitorização dos custos da terapêutica.

A validação da prescrição é de suma importância porque permite a deteção de erros. É aqui que mais se evidencia a importância do farmacêutico na distribuição. Por diversas vezes, assisti a problemas que surgiam durante a validação. Tendo como objetivo a saúde e bem-estar do doente, o farmacêutico entrava em contacto com o médico prescriptor, esclarecendo todas as dúvidas e questões.

3.7.1 Distribuição individual diária em dose unitária

A distribuição individual diária em dose unitária corresponde à distribuição da medicação por cama para um período de 24 horas. Destina-se principalmente a doentes em regime de internamento. Deste modo, é possível aumentar a segurança da medicação; ter um conhecimento mais aprofundado do perfil farmacoterapêutico de cada doente; diminuir as interações medicamentosas; aumentar o tempo dos enfermeiros a cuidar dos doentes; atribuir corretamente os custos; reduzir desperdícios e racionalizar a terapêutica (2).

A distribuição individual diária em dose unitária está disponível no Hospital Sousa Martins nos seguintes serviços: Medicina A e B; Ortopedia; Pneumologia; Cirurgia; Cardiologia; Psiquiatria; Unidade de Acidentes Cardiovasculares e Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente. Estes serviços foram atribuídos a cada um dos seis farmacêuticos responsáveis pela distribuição.

A prescrição é realizada eletronicamente através do GHAF, permitindo o seu envio direto à farmácia, onde o farmacêutico tem acesso à informação. No início do dia, este profissional de saúde valida as prescrições, prestando principalmente atenção à possibilidade de interações medicamentosas, alergias ou intolerâncias relevantes e adequação da dose, através de cálculos matemáticos ou ajuste posológico.

A Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente tem a particularidade de a prescrição ser efetuada manualmente, em folhas de prescrição terapêutica para cada doente. Nestas folhas encontram-se informações acerca da identificação do médico e do doente; a data da prescrição e a hora; perfusões; medicação fixa; antibioterapia; alimentação parentérica e/ou entérica e observações. O farmacêutico responsável por este serviço tem de inserir manualmente todos estes dados no GHAF. No caso das perfusões, tem de adicionalmente fazer as operações matemáticas necessárias.

É importante conhecer a devida justificação de determinados medicamentos, como é o caso dos antibióticos. Nestas situações, o farmacêutico pode consultar os resultados das análises laboratoriais através do programa informático *ModuLab*. Poderá igualmente aceder ao *SClinico*, programa informático onde se encontra a informação clínica do doente, inclusive o diagnóstico médico.

Durante a validação, sempre que o farmacêutico deteta a prescrição de fármacos, em que é necessário o seu doseamento plasmático (gentamicina e vancomicina), este executa os processos associados a este tipo de medicação e sugere ajustes adequados, monitorizando os fármacos a administrar.

Sempre que é necessário, o farmacêutico contacta via telefone o médico prescriptor ou colocando avisos no GHAF, nos locais apropriados.

Após a validação, ocorre o processamento das prescrições. De forma a melhorar o funcionamento dos SF, foi estipulado que esta etapa deve ser realizada ao início da manhã e à hora de almoço. O processamento permite que os técnicos de diagnóstico e terapêutica tenham acesso à medicação a preparar naquele dia, para cada cama de cada serviço. A medicação é colocada nas cassetes, compostas por gavetas com diferentes compartimentos, devidamente identificadas com os dados dos doentes e do serviço.

Antes de a medicação ser enviada para os serviços, é efetuada a dupla conferência por um farmacêutico e por um técnico de diagnóstico e terapêutica. O farmacêutico lê em voz alta os dados do doente e a medicação que lhe foi prescrita e validada. O técnico tem de conferir se o que o farmacêutico menciona corresponde ao que se encontra na gaveta do doente. No final, ambos têm de assinar a ficha da dupla conferência, registando os erros detetados. É igualmente importante mencionar que nos serviços existem fichas destinadas ao registo de erros de medicação detetados pela enfermagem.

Durante 3 semanas tive a oportunidade de acompanhar os farmacêuticos responsáveis pela distribuição individual diária em dose unitária dos diferentes serviços. Assisti à execução da validação, assim como à inserção da informação da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente no GHAF. Por diversas ocasiões, observei situações em que foi possível perceber o valor da intervenção farmacêutica.

Para além de ter acompanhado o trabalho do farmacêutico, ajudei os técnicos de diagnóstico e terapêutica a preparar a medicação da distribuição individual diária em dose unitária, nomeadamente para os serviços de Medicina A; Cirurgia e Pneumologia.

3.7.2 Distribuição tradicional

A distribuição tradicional consiste na manutenção de *stocks* mínimos de determinados medicamentos e outros produtos nos serviços. Desta forma, os profissionais de saúde têm sempre à sua disposição os medicamentos essenciais em situações urgentes, administrando-os rapidamente. Todos os serviços do Hospital Sousa Martins possuem distribuição tradicional.

Normalmente, esta distribuição é efetuada uma vez por semana, mas o enfermeiro-chefe pode pedir medicamentos ou produtos de saúde sempre que estes estejam em falta. O farmacêutico analisa o pedido, aceitando-o ou rejeitando-o.

O pedido é preparado e colocado numa caixa identificada com o nome do serviço. De seguida, o farmacêutico verifica se os medicamentos estão corretamente preparados e um técnico auxiliar entrega a caixa no seu devido serviço.

A urgência tem um processo diferente, uma vez que o levantamento dos medicamentos/produtos de saúde que estão em falta é atualmente desempenhado por um farmacêutico. Este dirige-se semanalmente à enfermaria deste serviço, anotando os medicamentos/produtos de saúde que estão numa situação de escassez numa tabela criada para este efeito. A posterior reposição é realizada pelo mesmo farmacêutico.

Sempre que possível deve se optar pela distribuição individual diária em dose unitária, uma vez que permite um maior controlo no consumo da medicação enviada para os serviços.

Durante o estágio preparei a distribuição tradicional de diversos serviços dos quais destaco a Cirurgia; Ginecologia; Dermatologia e Cardiologia.

3.7.3 Reposição por *stocks* nivelados

A reposição por *stocks* nivelados tem como objetivo a permanente existência de determinados medicamentos/produtos de saúde nas enfermarias. Os níveis dos *stocks* são previamente definidos tendo em conta as médias de consumo e recorrendo a uma equipa multidisciplinar composta por farmacêuticos, médicos de cada serviço e pelo enfermeiro-chefe (2).

Esta distribuição encontra-se disponível nos serviços de Urgência, Pediatria, Urgência Pediátrica, Pneumologia, entre outros. Por este motivo, existem nestas enfermarias cassetes que têm gavetas onde são colocados os medicamentos/produtos de saúde que são distribuídos recorrendo à reposição por *stocks* nivelados. Cada gaveta encontra-se devidamente identificada com nome do medicamento/produto de saúde, dosagem, forma farmacêutica e a quantidade máxima predefinida. Os MARS encontram-se separados.

Como esta distribuição tem por base a definição de níveis (*stocks* predefinidos que têm de existir nas enfermarias) é necessário repor os medicamentos/produtos de saúde em falta. Isto é realizado num determinado dia da semana, nas instalações dos SF. Os técnicos de diagnóstico e terapêutica colocam o que é preciso para completar os níveis de cada um dos medicamentos/produtos de saúde e o farmacêutico verifica, validando o processo antes de as cassetes voltarem aos serviços.

Durante o estágio acompanhei o trabalho do farmacêutico responsável por este tipo de distribuição, observando o registo do levantamento dos medicamentos em falta no programa informático GHAF.

Também me foi dada a oportunidade de executar a verificação dos prazos de validade dos medicamentos presentes nas cassetes da reposição por *stocks* nivelados do serviço de Pneumologia. Esta tarefa consistiu na separação dos medicamentos cujo prazo de validade findava no ano 2018 e teve como objetivo efetuar-se alterações nos níveis de *stock* dos medicamentos deste serviço. No desenrolar desta atividade, apercebi-me que deveria existir uma maior intervenção do farmacêutico nas enfermarias dos serviços, de modo a minimizar-se o desperdício de medicamentos.

3.7.4 Distribuição para os cuidados primários

A ULS da Guarda é composta por 13 Unidades de Saúde de Cuidado Personalizado (USCP) e 1 unidade de saúde familiar (USF). Consequentemente os SF do Hospital Sousa Martins são responsáveis pela distribuição de medicamentos e produtos de saúde para estas unidades de saúde de cuidados primários.

A requisição dos produtos de saúde e/ou medicamentos é feita através do GHAF. Após a análise e validação por parte do farmacêutico, os técnicos de diagnóstico e terapêutica preparam os produtos de saúde ou medicamentos a enviar. O envio do pedido de cada uma das unidades de cuidados primários é realizado uma vez por mês, sendo que estas estão distribuídas por semanas. Antes de as encomendas seguirem para as USCP ou USF, o farmacêutico verifica se está tudo em conformidade.

Os medicamentos são uma pequena percentagem dos produtos enviados, a maioria são material de penso, produtos destinados ao planeamento familiar (pílulas, preservativos masculinos e femininos, dispositivos intrauterinos, sistemas intrauterinos, entre outros) e vacinas.

Nos produtos utilizados nas consultas de planeamento é necessária uma justificação clínica quando estes são dispendiosos, como é o caso do anel vaginal. O farmacêutico só poderá proceder à criação da requisição no GHAF após aval positivo do diretor clínico dos cuidados primários.

A distribuição das vacinas para os cuidados primários é ligeiramente diferente. Um dia antes da realização do envio dos produtos, as USCPs ou a USF comunica através de correio eletrónico o *stock* das vacinas atual. A farmacêutica responsável por esta distribuição, coloca as inoculações e o pedido num documento de *Excel* criado para este efeito. Através da análise da informação contida nesta ficha informática, a farmacêutica calcula o que é necessário para atingir o nível de *stock* de cada vacina. Estes níveis de *stock* foram previamente estabelecidos. De seguida, gera uma requisição no programa informático e imprime a lista para que o técnico de diagnóstico e terapêutica tenha conhecimento do que terá de preparar.

As vacinas enviadas são as que pertencem ao Plano Nacional de Vacinação, que em 2017 sofreu alterações (Anexo 3.3): a vacina contra a tuberculose (BCG) passa a ser administrada apenas aos grupos de risco; aos dois e seis meses é administrada a vacina hexavalente contra a hepatite B, doença invasiva por *Haemophilus influenzae b*, a difteria, tétano, tosse convulsa e a poliomielite (DTPaHibVIPHB); os reforços da vacina contra a difteria, tétano e tosse convulsa (DTPa), da vacina contra o *Haemophilus influenzae b* e da vacina contra a poliomielite são dados na forma de vacina combinada pentavalente (DTPaHibVIP); a 2ª dose da vacina contra o sarampo, rubéola e parotidite epidémica é administrada aos 5 anos; igualmente aos 5 anos de idade são dados os reforços da vacina contra a difteria, tosse convulsa e tétano e da vacina contra a poliomielite sob a forma de vacina combinada pentavalente (DTPaVIP); a primeira dose da vacina contra infeções por vírus do papiloma humano de 9 genótipos (HPV9) é administrada aos 10 anos; as mulheres grávidas têm de ser vacinadas entre a 20ª e 36ª semana (preferencialmente à 22ª semana) contra a tosse convulsa, utilizando a vacina contra a difteria, tétano e tosse convulsa (DTPa) e, por último os reforços da vacina contra o tétano e difteria (Td) são administrados aos 10, 25, 45, 65 anos e posteriormente de 10 em 10 anos (8).

Quando as USCP e a USF necessitam de medicamentos ou produtos de saúde urgentes podem contactar os SF por correio eletrónico ou por telefone, comunicando o que necessitam. É o farmacêutico que faz a requisição no sistema informático e a valida. Também é este profissional que alerta os técnicos de diagnóstico e terapêutica, para estes procederem à preparação do pedido.

No futuro, os SF da ULS da Guarda pretendem aumentar a intervenção do farmacêutico nos cuidados primários, implementando consultas de seguimento farmacoterapêutico. Estas consultas terão como objetivo a deteção, prevenção e resolução de problemas relacionados com os medicamentos, evitando-se os resultados negativos associados à incorreta utilização dos mesmos.

3.7.5 Distribuição a doentes em ambulatório

Hoje em dia, em certas situações, os doentes podem realizar os seus tratamentos no conforto da sua casa. Desta forma, a distribuição a doentes em ambulatório acarreta vantagens para o

SF e para o hospital, pois ocorre uma redução significativa dos custos relacionados com o internamento e há uma diminuição dos riscos inerentes da permanência no hospital, havendo uma menor probabilidade de infeções nosocomiais (2).

Os medicamentos que são dispensados nos SF são substâncias que necessitam de um maior controlo. Estes medicamentos são dispensados gratuitamente pelos SF hospitalares (2). Normalmente, os medicamentos não podem ser vendidos neste local, exceto em situações em que a localidade não possua uma farmácia ou quando não existem no mercado local os medicamentos prescritos em situações de urgência. Como nestas circunstâncias o preço dos medicamentos não está regulamentado, os SF devem cobrar aos doentes o preço de custo do medicamento (9).

Os SF do Hospital Sousa Martins possuem um espaço destinado à distribuição em ambulatório. Este local é resguardado dos outros espaços dos SF, o que permite que haja um ambiente de privacidade, no atendimento ao doente. Deste modo, as informações dadas ao doente são ouvidas apenas pelo mesmo, mantendo-se assim a confidencialidade. Esta pequena sala tem acesso para o exterior, com bastante acessibilidade para os doentes. O horário para a distribuição para doentes em ambulatório está de acordo com a disponibilidade dos SF, das 9 horas às 20 horas de segunda a sexta-feira.

Os medicamentos destinados à distribuição por ambulatório são armazenados neste local, num armário e em dois frigoríficos. Desta forma, o farmacêutico responsável consegue ter rápido acesso aos mesmos.

A todos os doentes que recorrem aos SF pela primeira vez para proceder ao levantamento da sua medicação é feito um cartão de identificação. Este cartão possui informações muito importantes, como por exemplo o nome do doente e o número do seu cartão de utente. Sempre que o doente levante medicação nos SF do Hospital Sousa Martins fica registado no cartão o nome do fármaco por DCI, a dosagem, a quantidade dispensada, a data e assinatura do farmacêutico que realizou a dispensa. Para além disto, quando o doente levanta a sua primeira medicação dispensada em ambulatório, este tem de assinar um termo de responsabilidade.

Os médicos prescrevem recorrendo ao programa informático GHAF. Deste modo, o farmacêutico tem acesso informático à prescrição. Normalmente a prescrição é realizada com o intuito de fornecer medicação suficiente para o doente até à data da consulta seguinte. A medicação é apenas cedida para um mês, mas existem exceções. Em certos casos, devidamente autorizados pela administração do hospital, a medicação pode ser dispensada para mais do que um mês. Estas situações normalmente estão associadas a doentes que possuem residência afastada do hospital, impossibilitando-os de se dirigirem a esta unidade de saúde todos os meses.

No ato da dispensa deve ser pedido sempre a identificação da pessoa que a levanta. Durante este processo é importante o papel do farmacêutico a nível do aconselhamento e da farmacovigilância. É fundamental alertar o doente para as condições corretas de armazenamento do medicamento, os seus possíveis efeitos adversos e interações. O tipo de discurso utilizado deve ser adaptado à pessoa, mostrando sempre disponibilidade para responder a qualquer dúvida.

Durante o estágio, foi-me dada a tarefa de fazer uma lista de todos os medicamentos distribuídos em ambulatório, registando informações como o nome por DCI, forma farmacêutica, dosagem e principais indicações terapêuticas. Esta tarefa teve bastante relevância para adquirir conhecimentos sobre quais os medicamentos dispensados em regime de ambulatório nos SF do Hospital Sousa Martins.

3.7.6 Circuitos especiais de distribuição

3.7.6.1 Hemoderivados

Os hemoderivados ou medicamentos derivados do plasma humano têm uma distribuição distinta dos restantes medicamentos. Estes produtos são regulados pelo Despacho Conjunto nº1500/2000, de 14 de setembro de 2000, que estabelece como deve ser efetuado o registo da requisição médica, distribuição para os serviços e administração aos doentes. Deste modo, caso algum doente sofra uma reação adversa proveniente do uso de um hemoderivado, é possível o estabelecimento de uma relação de causalidade (10). Toda a documentação relacionada com hemoderivados é arquivada durante 50 anos.

A prescrição do médico tem de ser realizada utilizando o modelo nº1804, exclusivo da Imprensa Nacional Casa da Moeda. Este modelo é composto pela via farmácia (Anexo 3.4) e a via serviço. O farmacêutico ao receber a prescrição deve conferir o quadro A, onde consta a identificação do doente e do médico e o quadro B, onde é colocada a justificação clínica. Após a verificação, o farmacêutico valida a prescrição e preenche o quadro C, colocando o número de lote, nome do medicamento, laboratório e o número certificado de autorização de utilização de lotes de medicamentos (CAUL). Este certificado é providenciado pelo INFARMED e é arquivado num dossiê destinado a este efeito, para se consultar sempre que necessário. Os certificados de análise de cada lote também são arquivados num outro dossiê próprio.

Após o preenchimento do quadro, o farmacêutico prepara o hemoderivado, colocando-o num saco com o nome do serviço junto com a via serviço. Esta via possui o quadro D que deve ser preenchido quando o hemoderivado é administrado ao doente, ficando arquivada no seu processo clínico. A via farmácia fica nos SF, onde é guardada.

O hemoderivado mais dispensado nos SF da ULS da Guarda é o plasma humano, que se encontra armazenado numa arca a -41°C. Por estar a uma temperatura tão baixa é necessário descongelá-lo num banho a 35°C, antes de serem dispensados para os serviços.

Durante o período de estágio, observei por diversas vezes o procedimento de distribuição dos hemoderivados. Inclusivamente assisti à verificação e preenchimento do quadro C do modelo próprio para a distribuição destes produtos.

3.7.6.2 Medicamentos estupefacientes e/ou psicotrópicos e benzodiazepinas

Tal como acontece nos hemoderivados, os medicamentos estupefacientes e/ou psicotrópicos e benzodiazepinas têm uma distribuição diferente dos outros medicamentos, devido às suas características especiais relacionadas com o potencial de abuso.

A prescrição destes medicamentos é realizada através do GHAF, mas a sua distribuição não é efetuada junto com os restantes medicamentos. A sua requisição é realizada através do anexo X (modelo nº1509 da Imprensa Nacional Casa da Moeda) (Anexo 3.5). As folhas são autocopiativas. Para encomendar estes medicamentos é igualmente necessário o preenchimento do Anexo VII (Anexo 3.6) (11).

Quando estes medicamentos são necessários, o enfermeiro-chefe contacta ou dirige-se aos SF. De seguida, o farmacêutico preenche o anexo X, colocando o número da requisição (é sequencial); o nome do medicamento por DCI; forma farmacêutica; dosagem e o serviço a que se destina. No final, o farmacêutico assina, coloca a data e o número do medicamento.

As benzodiazepinas encontram-se armazenadas num armário fechado, enquanto que os medicamentos psicotrópicos e/ou estupefacientes estão num cofre. A preparação desta medicação é efetuada por um farmacêutico, uma vez que apenas estes profissionais têm acesso às chaves do cofre e do armário onde estes estão armazenados. Os medicamentos estupefacientes e/ou psicotrópicos e as benzodiazepinas são colocados num saco plástico com o nome do serviço escrito de forma visível.

Quando vem buscar a medicação, o enfermeiro tem de assinar o anexo X, levando o original consigo para o serviço e ficando o duplicado na farmácia para ser armazenado num dossiê. Sempre que é administrado um medicamento psicotrópico e/ou estupefaciente ou uma benzodiazepina, o enfermeiro tem de colocar o nome do doente, número do processo clínico, dosagem administrada, data da administração e o profissional que a realizou, em local devido presente no original do anexo X.

Depois de todas as unidades do medicamento psicotrópico e/ou estupefacientes ou da benzodiazepina serem utilizadas, o documento original regressa à farmácia para ser verificado pelo farmacêutico e arquivado em dossiês próprios durante 5 anos.

Todas as semanas é realizada uma contagem física dos psicotrópicos e/ou estupefacientes e das benzodiazepinas existentes nos SF para comparação com os *stocks* presentes no sistema

informático. Trimestralmente é enviado ao INFARMED o balanço (a lista de entradas e saídas) e o *stock* existente nos SF.

Durante o decorrer do meu estágio acompanhei o trabalho desenvolvido pela farmacêutica responsável por esta tarefa nos SF da ULS da Guarda, auxiliando no preenchimento de diversos anexos X e observando como é realizada a distribuição deste tipo de medicação.

3.7.6.3 Citotóxicos

Os ciclos de quimioterapia normalmente são compostos por citotóxicos que são administrados de forma sequencial. Por esta razão, os SF decidiram que deveria ser realizada a preparação do primeiro tratamento de todos os doentes. No final destes estarem todos preparados, a farmacêutica entra em contato telefónico com o serviço, informando que estes já se encontram disponíveis e que a auxiliar poderá dirigir-se aos SF para os recolher. Entretanto os outros tratamentos são preparados e quando finalizados, a farmacêutica volta a atuar da forma como procedeu para os primeiros tratamentos.

3.8 Produção e controlo

3.8.1 Reconstituição de fármacos citotóxicos

No Hospital Sousa Martins são preparados fármacos citotóxicos destinados à gastroenterologia (estômago, cólon, reto, cego e vias biliares); urologia (próstata e bexiga) e pneumologia (pulmão).

Atualmente a prescrição das terapêuticas para doentes oncológicos é realizada através do programa informático GHAF. A preparação só é iniciada depois da prescrição ser realizada pelo médico e de esta ser aprovada pelo enfermeiro. Apesar deste processo já se encontrar informatizado, os enfermeiros enviam uma lista semanal com o nome de todos os doentes e a terapia associada a cada um deles. Deste modo, no início de cada semana, o farmacêutico já tem uma perceção do que terá de preparar.

A preparação destes fármacos é realizada numa zona dos SF existente apenas para a realização desta atividade. Este local é constituído por 3 salas ligadas entre si.

A primeira sala é onde se encontra todo o material necessário para a preparação, incluindo os princípios ativos e veículos. Neste local também se encontra o posto de trabalho da farmacêutica responsável por esta tarefa.

A segunda sala tem a designação de sala de preparação. É o sítio onde os profissionais de saúde responsáveis pela preparação dos citotóxicos colocam o equipamento de segurança individual. Este equipamento consiste na bata, dois pares de luvas, máscara para proteção de partículas sólidas e líquidas (P3SL), protetores de calçado, touca, socas e farda. O segundo par de luvas deve ser trocado de 30 minutos ou 1 hora, assim como a máscara deve ser

substituída por outra nova, caso se verifique resistência ao respirar. Este último local está ligado à sala de preparação de citotóxicos propriamente dita, onde se encontra a câmara de fluxo laminar vertical dotada de filtros *High Efficiency Particulate Arrestance* (HEPA) de classe III-B.

As condições da sala de preparação são controladas diariamente, nomeadamente a pressão, a temperatura e a humidade. Para tal, são mantidos registos destes valores numa ficha destinada a este efeito.

É igualmente importante realizar semanalmente o controlo microbiológico, sendo utilizadas placas de gelose de sangue. Estas placas são deixadas abertas dentro da câmara de fluxo laminar vertical e no local à volta dela. Para além disto, são colocadas dedadas das luvas numa outra placa de gelose de sangue, após a manipulação. Também se passam zaragatoas por diversos locais para posteriormente serem semeadas em placas. Todas estas placas de gelose de sangue são enviadas ao Laboratório de Microbiologia para incubação e análise. Durante o estágio observei o modo como este procedimento se realiza.

Antes de se iniciar o procedimento, todo o material que entra na sala de preparação é pulverizado com álcool a 70° ou limpo com toalhetes desinfetantes e colocado no *transfer*. A limpeza da sala de preparação é efetuada pelo técnico de diagnóstico e terapêutica. É importante realçar que a limpeza é realizada de cima para baixo, da zona mais limpa para a mais suja.

De forma a saber-se o que se vai preparar e a quem se destina, o farmacêutico imprime as etiquetas que contém todos os dados necessários (nome do doente, número de ciclo, número de processo, data, regime quimioterapêutico (DCI e dosagem), volume total, duração da perfusão, via, forma farmacêutica e condições de conservação) e leva consigo para dentro da sala de preparação.

A preparação de citotóxicos envolve duas pessoas, o técnico de diagnóstico e terapêutica e o farmacêutico. A preparação propriamente dita é apenas realizada por uma pessoa. Na ULS da Guarda o profissional responsável pela manipulação é um técnico de diagnóstico e terapêutica, com formação adequada para executar este importante encargo. O farmacêutico tem como tarefa auxiliar quem está a realizar a preparação, pulverizando com álcool isopropílico esterilizado tudo o que vai para a câmara de fluxo laminar. O trajeto de trabalho é realizado num único sentido. O farmacêutico também acondiciona as preparações com papel de alumínio, rotula e armazena.

Os SF estipularam que primeiro deve ser realizada a preparação do primeiro tratamento de todos os doentes e só depois se prepara os outros tratamentos. No final da preparação de todos os primeiros tratamentos a farmacêutica entra em contato com o serviço, informando que já se encontram disponíveis.

Todos os citotóxicos preparados são devidamente identificados com as etiquetas referidas anteriormente e colocados em sacos de cor vermelha (um saco para cada doente). Depois estes sacos são depositados em pequenos contentores herméticos com a designação “Citotóxicos”, para serem levados aos devidos serviços pela auxiliar.

Todo o material cortante/perfurante e frascos de citotóxicos são colocados num contentor amarelo que se encontra dentro da câmara. Posteriormente, este pequeno contentor é colocado no contentor vermelho. O restante material contaminado também é colocado no contentor vermelho, enquanto o material não contaminado é colocado no contentor preto (12). No final, a sala é novamente limpa. Uma vez por semana é realizada uma limpeza com detergente seguida de uma desinfeção com o álcool isopropílico esterilizado, para remover o excesso de detergente.

Durante o meu estágio, inicialmente tive de realizar uma lista de todos os fármacos existentes neste local. Adicionalmente foi-me inculcida a tarefa de ler e analisar os procedimentos específicos de atuação. Estes procedimentos descrevem como deve ser realizado o controlo microbiológico; como deve ser o equipamento de proteção individual; como agir caso haja um derrame; entre outros. Foi-me igualmente dada a oportunidade de assistir à preparação dos citotóxicos. Também ajudei a preparar a medicação de suporte.

3.8.2 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

A preparação de formas farmacêuticas não estéreis é de elevado interesse quando não existe dose, forma farmacêutica ou o medicamento disponível no mercado farmacêutico não satisfaz as necessidades terapêuticas de determinado doente. Deste modo, a preparação irá facultar o que é adequado para tratar determinada patologia de um dado doente.

Nos SF do Hospital Sousa Martins existe um laboratório destinado à manipulação deste tipo de medicação. Este local está devidamente equipado com o material e equipamento laboratorial, matérias primas, excipientes e embalagens de acondicionamento adequadas.

Quando as matérias primas e os recipientes destinados ao acondicionamento chegam aos SF são acompanhados de certificados de análise. O farmacêutico posteriormente compara os resultados constantes nestes certificados com o que a Farmacopeia Portuguesa define. Estes documentos são arquivados num dossiê próprio que está identificado. Este laboratório possui ainda um dossiê com as fichas de segurança que descrevem os procedimentos a realizar em caso de acidente.

O farmacêutico recebe a prescrição, procede à sua análise e validação, só depois é que avança para a preparação. A preparação de medicamentos manipulados não estéreis deve visar sempre o cumprimento das “Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos

Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar”. Antes de iniciar a preparação, o farmacêutico deve colocar bata, luvas, máscara facial e touca.

É importante a identificação da correta ficha de preparação, que deve ser preenchida à medida que o trabalho é desenvolvido (Anexo 3.7). Nesta ficha é necessário colocar o lote da preparação; data de preparação; quantidade a preparar; nome do doente/serviço e nome do médico prescritor. É igualmente relevante preencher o quadro correspondente às informações relativas às matérias primas (lote, validade, laboratório, quantidade para determinado volume e quantidade utilizada) e o quadro da embalagem de acondicionamento (lote e capacidade).

Todas as preparações devem ser corretamente rotuladas. Como as preparações de formas farmacêuticas não estéreis prescritas nestes SF são constantes, já existem rótulos previamente feitos, onde é apenas necessário colocar o número de lote da preparação, o prazo de validade, o volume total, a posologia e o nome do doente/serviço. Um rótulo igual aos que são usados nas embalagens de acondicionamento deve ser afixado na ficha de preparação. No final da preparação tem de ser verificar se as características organolépticas, quantidade e o pH estão conforme o resultado esperado.

A preparação deve ser sempre executada por dois farmacêuticos, um que prepara e outro que valida. Esta dupla conferência contribui para a garantia da qualidade da manipulação.

Durante o estágio, ajudei a preparar inúmeras preparações de formas farmacêuticas não estéreis, nomeadamente ácido acético a 2%; água conservante; veículo para preparação de soluções e suspensões orais; suspensão oral de nitrofurantoína; álcool a 50°; solução de shohl; nistatina composta; álcool 40° boricado à saturação e álcool 70° boricado à saturação.

3.9 Reembalagem

O processo da reembalagem e da rotulagem tem como objetivo permitir que os medicamentos estejam disponíveis na dose prescrita de forma individualizada. Deste modo, a enfermagem não perde tempo a preparar a medicação antes de a administrar. Adicionalmente, este processo possibilita a redução da contaminação da medicação, a diminuição dos erros de administração e dos custos. O procedimento da reembalagem e rotulagem deve ser executado visando sempre a segurança e qualidade do medicamento (2).

O medicamento reembalado individualizado tem de estar bem identificado com o nome por DCI, dose, lote e prazo de validade. O prazo de validade dado ao medicamento após a reembalagem é de 6 meses. No caso de o medicamento original ter um prazo de validade inferior a 6 meses, é esse prazo que é colocado.

O Hospital Sousa Martins tem uma sala de reembalagem, equipada com um aparelho semiautomático acoplado a um computador. Este computador possui um programa informático onde se insere os dados necessários para a reembalagem e rotulagem.

Quando se inicia uma reembalagem é preciso preencher uma ficha, colocando os dados do que se vai reembalar e um exemplo de um rótulo.

Antes de iniciar este processo, o técnico de diagnóstico e terapêutica desinfeta o aparelho, a bancada e as mãos. De seguida, coloca o equipamento de segurança (luvas, bata, touca e máscara facial). As informações necessárias para corretamente se rotular e reembalar são inseridas no programa informático. Os comprimidos/cápsulas são colocados nos orifícios do aparelho e depois saem numa tira já corretamente reembalados individualmente. É sempre necessário verificar se a rotulagem está correta. Posteriormente, os medicamentos reembalados são depositados numa pequena caixa devidamente identificada, aguardando a validação farmacêutica.

A reembalagem é frequentemente utilizada para reembalar medicamentos que necessitam de ser fracionados para se obter a dose pretendida. Isto só é possível em medicamentos que, após o fracionamento, cada parte contém a mesma quantidade de princípio ativo. Para além disto, a reembalagem e rotulagem servem para individualizar medicamentos que não têm uma identificação correta nos *blisters* separados.

O farmacêutico tem o papel de verificar e validar todo o processo de reembalagem, sendo que só após a sua validação é que os medicamentos podem ser utilizados.

3.10 Farmacovigilância

O farmacêutico hospitalar encontra-se numa posição privilegiada que lhe permite identificar, avaliar e prevenir reações adversas (RA) associadas a medicamentos. Isto significa que possui um papel ativo na farmacovigilância, tendo a obrigação de notificar sempre que deteta problemas relacionados com os medicamentos. Este tipo de procedimentos permitem a deteção precoce de RA, evitando-se problemas maiores e impulsionando o correto uso do medicamento. Devido às propriedades mais agressivas e à inovação de alguns dos medicamentos de uso hospitalar, a notificação de RA neste local torna-se ainda mais importante (2).

De modo a compreender a importância da farmacovigilância, fiz uma formação *online*: “*Adverse Drug Reactions: Reporting makes medicines safer*” (Anexo 3.8). É minha obrigação realçar o quão proveitosa profissionalmente foi esta formação, permitindo rever conhecimentos anteriormente adquiridos durante as unidades curriculares do ciclo de estudos em Ciências Farmacêuticas. Para além disto, tive de resolver um caso clínico relacionado com esta temática. No decorrer da resolução, foi necessário ir à página da Internet do INFARMED,

uma vez que esta entidade é responsável pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância. Desta forma, acedi à ficha de notificação de reações adversas a medicamentos para profissionais de saúde e proceder ao seu preenchimento. Como a notificação em causa era simulada, imprimi a ficha. Atualmente numa situação real é tudo realizado eletronicamente. Este tipo de atividade proporcionou uma melhor compreensão da farmacovigilância e de que forma agir caso detete uma RA a um medicamento.

Durante o período em que decorreu o estágio nunca efetuei uma notificação de reação adversa a medicamentos.

3.11 Nutrição artificial

Uma boa nutrição pode ser um dos fatores decisivos na recuperação de uma determinada patologia. Infelizmente, é frequente os doentes não estarem suficientemente nutridos, sendo necessário a utilização de nutrição artificial. Por esta razão, os SF da ULS da Guarda tem disponíveis diversos produtos destinados à correta nutrição dos doentes internados nesta instituição de saúde.

A nutrição é dividida em entérica e parentérica. A nutrição entérica é a preferencial, mas só pode ser administrada a doentes que tenham pelo menos uma parte do trato gastrointestinal funcional, normalmente o intestino. Os suplementos alimentares, tal como o nome indica, servem para suplementar a dieta do doente. Nos SF estão disponíveis leites destinados a crianças; farinhas para crianças e adultos; dietas modulares (constituídos por apenas um macronutriente); espessantes para líquidos; suplementos líquidos normalizados; suplementos líquidos para diabéticos; suplementos para úlceras de pressão (compostos por arginina, zinco e outras substâncias úteis para uma melhor cicatrização) e suplementos em forma de creme. Existem ainda suplementos hipocalóricos utilizados na transição da nutrição parentérica para a entérica.

A nutrição parentérica também pode ser dividida em central e periférica. O que as distingue é a osmolaridade das preparações. As bolsas para a administração parentérica de nutrientes são tricompartimentadas, com os 3 macronutrientes separados (glúcidos, proteínas e lípidos). A sua mistura é apenas realizada no momento da administração. Estas bolsas podem ter eletrólitos já adicionados ou não. As bolsas sem eletrólitos são utilizadas na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), sendo os iões aditivados no serviço. Isto permite que haja um melhor controlo dos eletrólitos nestes doentes. Nenhuma bolsa tem vitaminas ou oligoelementos, uma vez que estas substâncias afetam a estabilidade. Por esta razão, quando são necessárias têm de ser adicionadas.

A preparação de soluções estéreis não é realizada nos SF porque este local ainda não possui instalações que permitam a realização desta tarefa. Deste modo, atualmente são os

enfermeiros que preparam estes produtos nos serviços, o que impossibilitou o meu contacto com esta temática.

3.12 Farmacocinética clínica: monitorização de fármacos na prática clínica

O objetivo da farmacocinética na farmácia hospitalar é proporcionar a administração da dose certa de fármacos, através da medição dos seus níveis séricos. Desta forma, ocorre a minimização de situações de sobredosagem ou subdosagem. Normalmente é necessário este controlo em medicamentos de janela terapêutica estreita ou fármacos com elevada variabilidade farmacocinética (2).

Durante o estágio foi possível observar e acompanhar o processo desenvolvido pelo farmacêutico responsável pela farmacocinética.

No Hospital Sousa Martins é efetuado o doseamento sérico da vancomicina e da gentamicina. Durante a validação diária da medicação no GHAF, o farmacêutico tem de verificar se foi prescrito algum dos fármacos supramencionados. No caso de tal acontecer, é necessário preencher um formulário, onde se coloca toda a história pessoal do utente. É neste mesmo formulário que se irá colocar os dados relativos ao doseamento, como o historial das administrações, a clearance da creatinina, o valor do pico e vale, no caso da gentamicina, e valor do vale e da concentração no estado estacionário, no caso da vancomicina. A recolha das amostras é efetuada por um enfermeiro e a análise é realizada no laboratório do hospital. A posterior interpretação dos resultados é desempenhada por um farmacêutico hospitalar especialista nesta área. Para ter acesso aos dados obtidos na análise laboratorial (vale, pico, concentração no estado estacionário e clearance da creatinina sérica) é necessário aceder ao *ModuLab*. A clearance da creatinina é importante porque é necessário ajustar a dose destes fármacos em insuficientes renais. Os valores obtidos têm de ser comparados com os intervalos de referências.

Para ajudar e agilizar a análise realizada pelo farmacêutico, está disponível o programa informático *PKS*, onde é introduzida informação chave registada no formulário. Este programa permite fazer simulações quando os valores estão acima ou abaixo do que deveriam estar. O resultado da simulação é comunicado ao médico através de contacto telefónico ou deixando uma mensagem no GHAF.

3.13 Acompanhamento da visita médica

A visita médica é realizada por uma equipa multidisciplinar composta por farmacêuticos, médicos, enfermeiros e assistentes sociais. A incorporação de outros profissionais de saúde na visita médica proporciona uma boa comunicação e relação entre eles, o que vai resultar na toma de decisões mais acertadas. Desta forma, a saúde dos doentes é beneficiada e colocada

em primeiro lugar. O farmacêutico, considerado o especialista do medicamento, tem um papel muito importante na visita médica.

Particpei na visita médica do serviço de Medicina A. Esta visita inicialmente consiste na passagem pelos quartos dos doentes, onde são apresentados os seus casos clínicos (historial clínico e pessoal, diagnóstico e terapêutica instituída). Numa segunda parte, é realizada uma reunião, em que é discutida a situação clínica de cada doente e quais os procedimentos a efetuar futuramente. A presença do farmacêutico tem como objetivo o esclarecimento de dúvidas relacionadas com a terapêutica. Um dos pontos mais relevantes da intervenção farmacêutica é facultar informação relacionada com a antibioterapia, como vias de administração mais adequadas, duração do tratamento, entre outras.

Com a participação nesta visita médica, apercebi-me que o farmacêutico possui ferramentas que contribuem para a oferta de melhores cuidados de saúde aos doentes, incentivando sempre o uso racional e correto do medicamento.

3.14 Informação e documentação

O farmacêutico, considerado o especialista do medicamento, deve estar sempre atento às mudanças e inovações na área da saúde. Para isto, este profissional tem de apostar na sua formação contínua, atualizando as suas competências, aptidões e conhecimentos científicos/técnicos. Para além disto, o farmacêutico deve acompanhar os desenvolvimentos na legislação e normas profissionais, que são alvo de alterações constantes face às inúmeras descobertas que se fazem todos os dias. Desta forma, poderá proporcionar as terapêuticas mais adequadas e recentes, auxiliando na melhoria da resposta às necessidades dos doentes.

No âmbito do estágio curricular de Farmácia Hospitalar na ULS da Guarda, desenvolvi uma apresentação para exibir aos profissionais de saúde deste local. O tema escolhido é um assunto atual, motivo de discussão por parte da Ordem dos Farmacêuticos e debatido a nível político. A temática abordada foi: “*Cannabis*: Possível Uso Terapêutico, Sim ou Não?”. A escolha recaiu neste assunto com o objetivo de contribuir para o aumento do conhecimento dos profissionais de saúde e também com finalidade de se iniciar uma discussão acerca do tema.

O desenvolvimento desta tarefa foi muito proveitoso a nível profissional, permitindo a aquisição de conhecimentos novos relacionados com este assunto. Também contribuiu para o desenvolvimento de *skills* relacionadas com a comunicação e exposição oral, tão importantes nesta área profissional.

3.15 Comissões técnicas

O farmacêutico hospitalar está dotado de conhecimentos importantíssimos e indispensáveis acerca do medicamento. Por esta razão, está inserido em diversas comissões técnicas

especializadas existentes no hospital, nomeadamente a CFT, Comissão de Ética e no grupo de coordenação do Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e Resistência Antimicrobiana (PPCIRA). A presença do farmacêutico nas duas primeiras comissões é obrigatória, enquanto no PPCIRA é opcional. Estas comissões permitem que sejam prestados cuidados de saúde com qualidade.

No Hospital Sousa Martins, há três farmacêuticos na CFT. Esta comissão tem como “missão propor, no âmbito das respetivas unidades de saúde, as orientações terapêuticas e a utilização mais eficiente dos medicamentos, no âmbito da política do medicamento, apoiadas em bases sólidas de farmacologia clínica e evidência da economia da saúde sobre custo-efetividade, monitorizando a prescrição dos medicamentos, a sua utilização e garantindo a todos os utentes a equidade no acesso à terapêutica”. É constituída por 6 a 10 elementos, em paridade entre médicos e farmacêuticos. A sua nomeação é realizada pelo Conselho de Administração com a duração de 3 anos. A presidência é da responsabilidade do diretor clínico do hospital ou médico nomeado por este. Para além dos médicos e farmacêuticos é também eleito um secretário/a (13).

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir a uma reunião da CFT, onde compareceram dois farmacêuticos, a diretora clínica, um médico e a secretária. Durante a reunião foram aprovadas a introdução de novos desinfetantes para utilização dos profissionais de saúde, a terapêutica específica instituída a determinados doentes, entre outros assuntos.

A Comissão de Ética é responsável pelo debate de questões éticas sensíveis. Tem como objetivo principal a manutenção do respeito pelos padrões éticos na prática médica, de forma a que dignidade e integridade humana sejam sempre respeitadas (14). Esta comissão conta com a presença de um farmacêutico. É nesta comissão que são discutidos os assuntos relacionados com os ensaios clínicos, quando decorrem na ULS da Guarda.

O PPCIRA pretende atingir a redução das infeções hospitalares e a resistência aos antimicrobianos, através da implementação de determinadas práticas. A necessidade da criação deste programa advém do aumento das infeções em meio hospitalar e em unidades de cuidados de saúde (15). No Hospital de Sousa Martins há duas farmacêuticas que auxiliam a equipa responsável por este programa.

3.16 Conclusão

Durante o tempo que decorreu o estágio nos SF do Hospital Sousa Martins da ULS da Guarda, tive a oportunidade e o privilégio de acompanhar o trabalho desempenhado pelo farmacêutico hospitalar nas mais diversas áreas. Assim sendo, reconheço o papel relevante e imprescindível deste profissional de saúde na utilização correta e racional do medicamento. Deste modo, é possível garantir a eficácia e segurança das diversas terapêuticas instituídas.

Destaco o facto de ter acompanhado o farmacêutico hospitalar na visita médica e de ter assistido a uma reunião da CFT. Consequentemente acabei o estágio, com a percepção evidente, que o trabalho conjunto de diversos profissionais de saúde em equipas multidisciplinares resulta no melhoramento dos serviços prestados aos utentes e aumentam os resultados positivos das terapêuticas. O farmacêutico é um elemento chave nestas equipas.

Mais uma vez é evidente a versatilidade da profissão farmacêutica, estando este profissional apto para realizar imensas tarefas em diversas áreas, das quais destaco a gestão, igualmente importante a nível da farmácia hospitalar.

Devo demonstrar os meus sinceros agradecimentos ao Dr. Jorge Aperta e a toda a equipa dos SF, por tão prontamente me receberem e acompanharem neste estágio. Todos os conhecimentos transmitidos permitiram que os objetivos propostos neste estágio fossem cumpridos.

Posso concluir que me foram facultadas competências base suficientes para perceber o funcionamento dos SF de uma farmácia hospitalar e as áreas em que o farmacêutico hospitalar atua.

3.17 Referências bibliográficas

1. INFARMED. Decreto-Lei nº44 204/1962, de 2 de fevereiro de 1962. Legis Farm Compil. 1962.
2. Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, et al. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde. [Internet] 2005;69. [Citado em 28 de maio de 2018] Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANUAL_FARMACIA_HOSPITALAR/manual.pdf.
3. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Hospitalar. [Internet] OF. [Citado em 29 de maio de 2018] Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>.
4. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar. Manual Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos. 1999;111.
5. INFARMED. Despacho nº8333/2014, de 19 de junho de 2014. Legis Farm Compil. 2014.
6. Direção Geral da Saúde. Norma 020/2014: Medicamentos LASA. 2015;1-13.
7. Direção Geral da Saúde. Norma 014/2015: Medicamentos de Alerta Máximo. 2015;1-7.
8. Leça M, Sarmento AM, Freitas G, Marques JG, Marques LH, Santos LA, et al. Programa Nacional de Vacinação 2017. Direção Geral da Saúde. Leça M, Matos C, Freitas G, Calé ME, Valente PM, editors. Vol. 1, Direção Geral da Saúde. Lisboa; 2016. 9 p.
9. Decreto-Lei nº206/2000, de 1 de setembro de 2000. D da Repub. 2000;23-4.
10. Despacho conjunto nº1051/2000, de 14 de setembro de 2000. D da Repub. 2000;(251):1-4.
11. Portaria nº981/98, de 8 de junho de 1998. D da Repub. 1998;1-12.
12. Gouveia A, Baptista da Silva A, Bernardo D, Fernandes J, Martins M, Cunha M, et al. Manual de preparação de citotóxicos. 2013. 82 p.
13. Despacho nº 2325/2017, de 2 de março de 2017. D da Repub. 2017;666-75.
14. Decreto-Lei nº97/95, 10 de maio de 1995. D da Repub. 1995;2645-7.
15. Sistema Nacional de Saúde. Programa de prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos. [Internet] 2013. [Citado em 05 de maio de 2018]

Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/programa-de-prevencao-e-controlo-de-infecoes-e-de-resistencia-aos-antimicrobianos/apresentacao.aspx>.

Anexos

Anexo 1.1 - Exemplo do Consentimento Livre e Informado apresentado aos indivíduos para fazerem parte do estudo.

Anexo 2.1 - Valor cobrado aos utentes pelos serviços prestados na FNMF, afixados na porta do gabinete de atendimento personalizado.

Anexo 2.2 - Secção de Dermocosmética da FNMF.

Anexo 2.3 - Secção de Puericultura e Nutrição/Dietética Infantil da FNMF.

Anexo 2.4 - Exemplo de uma fatura de uma encomenda proveniente de um dos armazenistas da FNMF.

Anexo 2.5 - Exemplo de impresso utilizado na FNMF para registar os erros detetados durante conferência de receituário.

Anexo 2.6 - Exemplo de um documento de registo do psicotrópico dispensado.

Anexo 2.7 - Procedimento de segurança de segurança para uma correta determinação de parâmetros bioquímicos.

Anexo 2.8 - Procedimento de emergência para acidentes de exposição ao sangue e picada sem identificação do utente.

Anexo 3.1 - Lista de medicamentos LASA da ULS da Guarda.

Anexo 3.2 - Lista de medicamentos MARS da ULS da Guarda.

Anexo 3.3 - Plano Nacional de Vacinação de 2017.

Anexo 3.4 - Registo da distribuição dos medicamentos hemoderivados - Via Farmácia.


Anexo 3.5 - Requisição de medicamentos estupefacientes e/ou psicotrópicos e benzodiazepinas - Anexo VII.

Anexo 3.6 - Requisição de medicamentos estupefacientes e/ou psicotrópicos e benzodiazepinas - Anexo X.

Anexo 3.7 - Ficha de preparação da solução de shohl devidamente preenchida.

Anexo 3.8 - Certificado que confirma que completei 45-60 minutos de módulo de *e-learning* “*Adverse Drug Reactions: reporting makes medicines safer*”.

Anexo 1.1 - Exemplo do Consentimento Livre e Informado apresentado aos indivíduos para fazerem parte do estudo.

	IMPRESSO Consentimento Livre e Informado Código: CHCB.IMP.CINVEST.18	Edição: 1	Revisão: 0
---	--	------------------	-------------------

<p>José Alberto Fonseca Moutinho,</p> <p>a realizar um trabalho de investigação subordinado ao tema "Associação entre genes polimórficos e o risco de cancro da mama na população da Beira Interior", vem solicitar a sua colaboração neste estudo. Informo que a sua participação é voluntária, podendo desistir a qualquer momento sem que por isso venha a ser prejudicado nos cuidados de saúde prestados pelo CHCB, EPE; informo ainda que a sua privacidade será respeitada, todos os dados recolhidos serão confidenciais e não serão fornecidas quaisquer compensações.</p> <p>Objetivo do trabalho de investigação: Estudar polimorfismos potencialmente relacionados com o cancro da mama.</p> <p>Critérios de inclusão: Mulheres com diagnóstico (potencial ou definitivo) de cancro da mama</p> <p>Critérios de exclusão: Nenhum</p> <p>Procedimentos necessários: Utilização de amostras de sangue recolhidas aquando as análises de rotina. Para a recolha das amostras não será necessário realizar procedimentos extras aos já realizados para o tratamento. Os materiais biológicos (sangue) que irão ser utilizados como amostras para este estudo seriam descartados.</p> <p>Risco/Benefício da sua participação: Nenhum, porque as análises genéticas serão feitas utilizando as amostras obtidas das análises de rotina e/ou do tratamento.</p> <p>Duração da participação no estudo: Não aplicável</p> <p>Nº aproximado de participantes: 150</p> <p>Contactos para esclarecimento de dúvidas: 963476761</p>
--

Consentimento Informado – Aluno / Investigador

Ao assinar esta página está a confirmar o seguinte:

- * Entregou esta informação;
- * Explicou o propósito deste trabalho;
- * Explicou e respondeu a todas as questões e dúvidas apresentadas pelo participante ou representante legal.

José Alberto Fonseca Moutinho

Nome do Investigador (Legível)

Assinatura do Investigador

___/___/___
Data

Consentimento Informado – Participante

Ao assinar esta página está a confirmar o seguinte:

- * O Sr. (a) leu e compreendeu todas as informações desta informação, e teve tempo para as ponderar;
- * Todas as suas questões foram respondidas satisfatoriamente;
- * Se não percebeu qualquer das palavras, solicitou ao investigador uma explicação, tendo este esclarecido todas as dúvidas;
- * O Sr. (a) recebeu uma cópia desta informação, para a manter consigo.

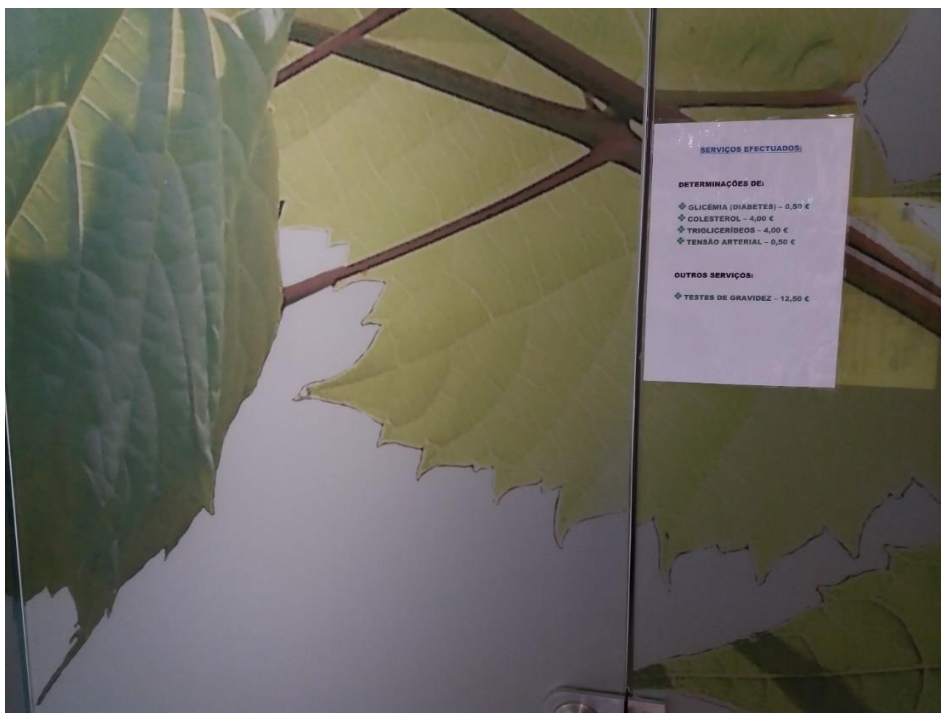
Nome do Participante (Legível)

Representante Legal

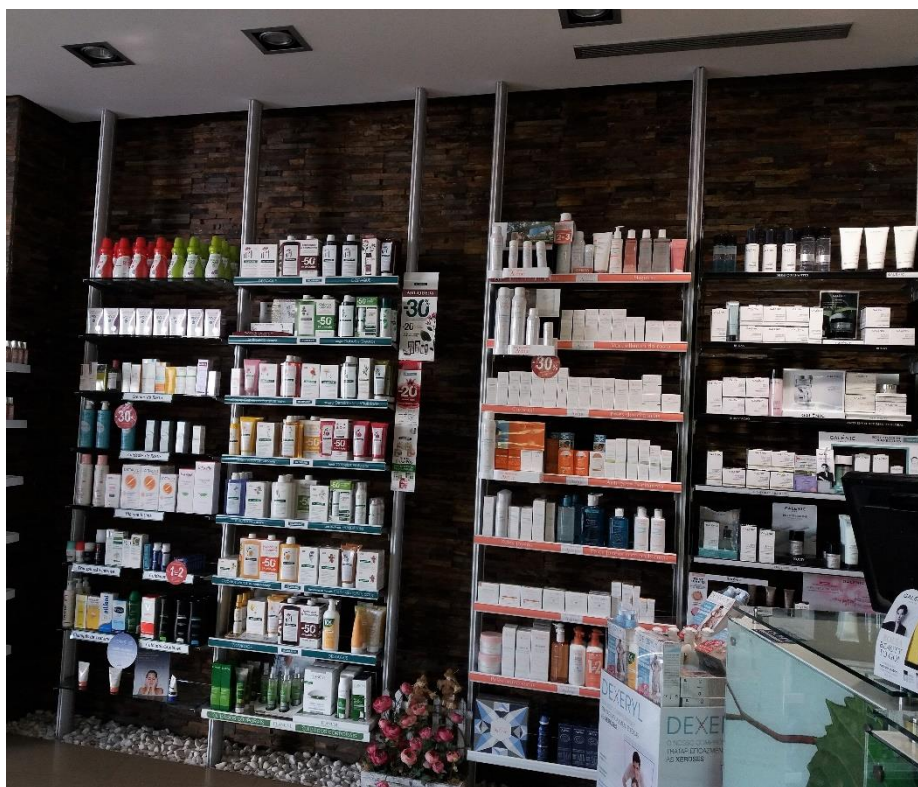
(Assinatura do Participante ou Representante Legal)

___/___/___
Data

Anexo 2.1 - Valor cobrado aos utentes pelos serviços prestados na FNMF, afixados na porta do gabinete de atendimento personalizado.




Anexo 2.2 - Secção de Dermocosmética da FNMF.




Anexo 2.3 - Secção de Puericultura e Nutrição/Dietética Infantil.



Anexo 2.4 - Exemplo de uma fatura de uma encomenda proveniente de um dos armazenistas da FNMF.



OCP Portugal - Produtos Farmacêuticos, S.A.
 Rua do Barrilho, 235 - 4470-573 Maia - Portugal
 Tel. +351 229 409 400 - Fax +351 229 409 400
 ocp.portugal@ocp.pt - www.ocp.pt
 Capital Social 50 786 055 Euros - Contribuinte nº 500 364 877
 Matr. Cons. Reg. Com. Maia sob o nº 56 176



Página 1 / 1
 N.º Referência: V.FAC18088663
 FAC V.FAC18/088663

Armazém: VISEU
 ZONA EMPRESARIAL DO CAMPO - EST. DO AERODROMO, 45
 3515-342 VISEU

Telefone: 808220230 **Fax:** 229409457

Local Carga: N.º Armazém Data: 2018-04-03 Hora: 19:38:31

Local Descarga: LARGO DA INDEPENDENCIA, 81, 85, 87 E 89 - SAO NICOLAU
 MESAO FRIO
 5040-352 MESÃO FRIO

Aviamento: V.GUI1804030604 **Volta:** V-VS076A - LAMEGO MANHA

ViEncomenda: 134901;134921;134962;134981

Original

FACTURA
 SERGIO ANTONIO DE ANDRADE SILVA CARDOSO SOCIEDADE UN
 FARMACIA
 100105 - NOVA DE MESAO FRIO
 LARGO DA INDEPENDENCIA, 81, 85, 87 E 89 - SAO NICOLAU
 MESAO FRIO
 5040-352 MESÃO FRIO
 Contribuinte N.º: 507913280

Código	Designação	Qt.Ped.	Qt.Avl.	P.V.P.	Esc	P.V.F.	Total Linha	TxC	IVA	Sit.	Grp	Cx	Lota
9076943	ADT 25 MG COMP.REV.X60	2	2	3.91	A	2.91	5.82	.01	6				1 7JN035A
5586946	BISOPROLOL KRKA 10 MG COMP.REV.P X28 MG	2	2	3.00	A	0.60	1.60	.01	6				1 SC9692
8660811	BRUFEN 600 MG COMP.REV.P X60	2	2	6.18	A	4.57	9.14	.02	6				1 83779PC
6553370	D AVEIA HIDRATANTE CORPORAL 300ML.	1	1	0.00		12.42	12.42		23	X			1
7748996	GLICERINA FARMACEUTICA DIMOR X 60 ML.	1	1	0.00		0.86	0.86		23	X			1
5039607	LANSOPRAZOL KRKA 15 MG CAP.GR.X56 MG	1	1	7.93	B	2.33	2.33	.03	6				1 SC9358
5413836	LEVETIRACETAM SANDOZ 500 MG COMP.REV.P X60 MG	1	1	17.66	D	5.04	5.04	.07	6				1 HN4286
5148408	LOSARTAN+HCT KRKA 100 MG 25 MG COMP.REV.P X28 MG	1	1	5.23	A	1.67	1.67	.02	6				1 NE5965
5174586	METFORMINA SANDOZ 1000 MG COMP. REV. P X 60 MG	3	3	3.99	A	1.14	3.42	.02	6				1 HM0331
7382234	NAN OPTIPRO 1 LEITE PO LACTENTE 400 GR.	1	1	0.00		6.30	6.30		6	X			1
9016477	PERSANTIN 75 MG COMP.REV.X 60	1	1	4.82	A	3.73	3.73	.02	6				1 171189
5164926	TRAMADOL+PARACETAMOL KRKA 37.5 MG 325 MG COMP.REV.P X20 h	10	10	3.43	A	0.97	9.70	.01	6				1 D64046
5220934	VALACICLOVIR ARPEDEX 1000 MG COMP.REV.P X21 MG	1	1	24.57	D	9.49	9.49	.09	6				1 ND0388D
# 5286570	COMBODART 0.5 MG 0.4 MG CAP. X30	4	4	33.48	E	25.26	101.04	.13	6				1 17834021D
# 7366054	NAN OPTIPRO 3 LEITE TRANSICAO 800 GR.	1	1	0.00		10.00	10.00		6	X			1
# 6150748	TERMINAN ALCOOL GEL C/ DOSEADOR 500 ML.	1	1	0.00		7.57	7.57		23	X			2

Valor Sujeito IVA	IVA	Valor IVA	A:	9.51
169.28	6.00 %	10.16	E:	100.52
20.85	23.00 %	4.80		

Mercadoria colocada a disposição do cliente no dia útil seguinte à data da fatura.

Situação: C -> Sem Volta/ Frio E -> Esgotado F -> Falta FF -> Falta Forçada N -> Não Comercializado P -> Frio não Permitido Q -> Qtd Limitada R -> Retirado T -> Falta Plataforma V -> Segue Próxima Volta X -> Net # -> Pedido não Modem
 K -> Benzodiazepinas E -> Estupefacientes P -> Psicotropicos PN -> Preço Notificado

Esc.Com. A:PVA<5,01 B:5,00<PVA<7,01 C:7,00<PVA<10,01 D:10,00<PVA<20,01 E:20,00<PVA<50,01 F:PVA>50,00


Salvo reclamação no prazo de 5 dias, consideramos confirmado o valor da fatura.

Sem Desconto: 79.54
Valor Mercadoria: 190.13
Desconto: 0.00
Imposto: 14.96
Arredondamento: 0.00
Total: 205.09
Total Embalagens: 33

Movimento de banheiras no mês actual


Recebidas na OCP: 28
Enviadas pl o Cliente: 33
Saldo: 5

p8ra-DocumentoProcessado por Programa Certificado N.º 2303/AT
 Página 1/1, Impresso por FEEM, Data: 20180403, Hora: 18:39, Processo: AR0401026



* V . F A C 1 B 0 6 8 6 6 3 *

Anexo 2.5 - Exemplo de impresso utilizado na FNMF para registrar os erros detetados durante conferência de receituário.

 **Erros de Receituário**

Organismo: _____

Lote nº: _____ Data: _____

Conferido por: _____

Conforme Não Conforme

Auditado por: _____

Conforme Não Conforme

Resultado Final: _____

Nome	Total de atendimentos
01	
02	
03	
04	
05	
06	

Descrição dos erros:

Nº Receita	Erro	Nome
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

IMP.06.1

Anexo 2.6 - Exemplo de um documento de registo do psicotrópico dispensado.

2 Amlodipina, 5 mg, Comprimido, Blister - 60 unidades(s) 1/dia	1/dia	FARMACIA NOVA DE MESÃO FRIO LARGO DA INDEPENDÊNCIA, 85 5040-352 MESÃO FRIO 507913280 NIF:507913280 Dr. Sergio Antonio Andrade Silva Cardos Tel.:254891391
DOCUMENTO DE PSICOTROPICOS		
05-04-2018 Reg. Saida N. 1659 (SILVIA)		
N. Doc.: 1011000037541657603 de 05-04-2018		
Produto	QT	
Palexia Retard, 50 mg x 30 comp li 1		
Medico:	[REDACTED]	
Doente:	[REDACTED]	
Morada:	[REDACTED]	
Adquirente	[REDACTED]	
Morada:	[REDACTED]	
BI:	[REDACTED]	Dt val: [REDACTED]
Idade:	●	
3 2018-08-07	3 2018-08-07	

Anexo 2.7 - Procedimento de segurança de segurança para uma correta determinação de parâmetros bioquímicos.

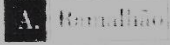
FARMÁCIA NOVA DE MESÃO FRIO	PROCEDIMENTO DE EMERGÊNCIA Em caso de Exposição ao Sangue	Revisão: 0 Data: 06-11-2009 Página: 1 de 1
--	--	--

Acidentes de exposição ao sangue

1. Caso o colaborador se pique ou seja exposto ao sangue, através da pele lesada ou das mucosas, durante a determinação de parâmetros bioquímicos ou fisiológicos de um cliente, deve:
2. De imediato, fazer sangrar o ponto de picada debaixo de uma torneira de água durante 20 segundos e limpar a pele com hipoclorito de sódio a 10% ou álcool a 70°.
3. Se ocorreu projecção sobre pele lesada lavar com água e sabão, e desinfetar com hipoclorito de sódio a 10% ou álcool a 70°
4. Se ocorreu projecção sobre as mucosas (olhos), lavar com água abundantemente mantendo os olhos abertos e lavar com soro fisiológico.
5. Informe imediatamente o Director Técnico ou o seu substituto.
6. Dirigir-se, no dia da picada, ao laboratório de análise clínicas e, juntamente com o utente, fazerem a colheita de sangue para determinação de: Antigenio HBs, Anticorpo HBs, Anticorpo HBc, Antigenio HBe, HCV (hepatite C), HIV.
7. Os doseamentos negativos das determinações anteriores requerem repetição após 6 meses dos mesmos, ao colaborador e ao utente.
8. Se der positivo AgHBe, AgHBs, HCV ou HIV, encaminhamento do colaborador para especialidade para fazer tratamento preventivo

Picada sem identificação do utente

1. Caso o colaborador se pique em objectos perfurantes contaminados, sem que seja possível identificar a quem pertence, deve
2. Informe imediatamente o Director Técnico ou o seu substituto.
3. Dirigir-se, no dia da picada, ao laboratório de análise clínicas e fazer a colheita de sangue para determinação de: Antigenio HBs, Anticorpo HBs, Anticorpo HBc, Antigenio HBe, HCV (hepatite C), HIV.
4. Os doseamentos negativos das determinações anteriores requerem repetição após 6 meses dos mesmos.
5. Se der positivo AgHBe, AgHBs, HCV ou HIV, encaminhamento do colaborador para especialidade para fazer tratamento preventivo

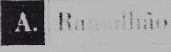
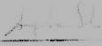

	Elaborado por: <i>[Assinatura]</i>	Aprovado por: <i>[Assinatura]</i>
---	---------------------------------------	--------------------------------------

Anexo 2.8 - Procedimento de emergência para acidentes de exposição ao sangue e picada sem identificação do utente



FARMÁCIA NOVA DE MESÃO FRIO	PROCEDIMENTO DE SEGURANÇA Determinação de Parâmetros Bioquímicos	Revisão: 0 Data: 06-11-2009 Página: 1 de 1
-----------------------------------	---	--

**PROCEDIMENTOS DE SEGURANÇA PARA UMA CORRECTA DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS
BIOQUÍMICOS**

1. Dirigir e acompanhar o Cliente para o local de atendimento personalizado
2. Perguntar ao Cliente se está em jejum e há quantas horas.
3. Calçar as luvas.
4. Desinfectar o dedo com Álcool Etilico a 70 % antes de picar e deixar secar.
5. Colocar uma nova lanceta no aparelho
6. Posicionar o dedo do Cliente com a zona que irá ser picada "de lado", evitando direccionar para o rosto.
7. Colocar a "tira-teste" no aparelho e executar a picada.
8. Colocar o sangue na "tira-teste" e realizar a determinação conforme o manual de instruções do equipamento.
9. Colocar os resíduos biológicos no contentor adequado.
10. Caso verifique que a superfície se encontra suja ou com algum salpico de sangue deve limpá-la de imediato e desinfectar com Álcool Etilico a 70 %.
11. Rejeitar as luvas.
12. Registar os resultados no cartão de registo da Farmácia e entregar ao Cliente.



	Elaborado por 	Aprovado por 
---	--	--

Anexo 3.1 - Lista de medicamentos LASA da ULS da Guarda

	PROCEDIMENTO INTERNO		
	Lista de medicamentos LASA		
	Data de Emissão:	Data de Revisão:	

Medicamentos LASA	
Aciclovir	GANciclovir
aDRENAlina	aTROPina/ aDENOsina
ALfentanilo	fentanilo/ SUfentanilo/ REMfentanilo/ FLUMAZenilo
ALPRazolam	BROTizolam/ CLOXazolam/ MEXazolam/ MIDazolam/
aloPURINol	halOPERIDol
amiNOFILina	amioDAROna/ amLODIPina anfotericina B LIPOSSÓMICA
BETAmetasona	DEXAmetasona
BUpivacaína	LEVObuvacaína/ ROPIvacaína/ MEPIvacaína/ LIDOcaína
CaLCTRIol	caRVEDilol/ BISOPROlol
CAPTOpni	LISINOpri/ ENALApri/ RAMIpri
cicloSPORINA	CicloFOSFAMIDA
cLARITROMicina	CIPROfloxacina
clomiPRAMINA	cloroPROMAZina
CLONazepam	BROMazepam/ Diazepam/ FLURazepam/ LORazepam/ OXazepam
cloNIDina	cloZAPpina/ cloniXina
DOBUTamina	DOPamina
DULoxetina	FLUoxetina/ PARoxetina
flavoxato	fluVOXAMina
fluVOXAMina	fluFENAZina
geMCITABina	geNTAMICina
gliBENCLAMida	gliCLAZida
inFLIXimab	Adalimumab/ Omalizumab/ rTUXimab/ TOCILIZUmab
lamIVUDina	lamOTRIGina
levoMEPROMAZina	levoTIROXina
metFORMINA	metRONIDAZOL
mifepristone	misoprostol
morfina	HIDROmorfona
niMOdipina	niFEdipina
OLANZapina	QUETiapina
OMEprazol	PANTOprazol/ ESomeprazol
prednisoLOna	prednisona
propRANOLol	propOFol
rifamPicina	rifamicina/ rifaXIMina/ rifaBUTina
SINvastatina	ROSVvastatina
sulfaDtiazina	sulfaSSALazina
TOCILIZUmab	ADALIMumab/ OMALizumab/

Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr. Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

	PROCEDIMENTO INTERNO		
	Lista de medicamentos LASA		
	Data de Emissão:	Data de Revisão:	

Medicamentos LASA Antibacterianos	
Cefalosporinas	cefaZOLINA
	cefOXITINA
	cefRADINA
	cefTAZIDIMA
	cefTRIAXONA
	cefUROXIMA
	cefOTAXIMA
Quinolonas	CIPROfloxacina
	LEVOfloxacina
	MOXIfloxacina
	NORfloxacina
	Ofloxacina

Medicamentos LASA Tratamento do Cancro	
BEVACizumab	TRASTUzumab
CARBOplatina	CISplatina/ OXALIplatina
CICLOfosfamida	Ifosfamida
DOCEtaxel	PACLItaxel


Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr. Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

Anexo 3.2 - Lista de medicamentos MARS da ULS da Guarda.

	PROCEDIMENTO INTERNO		
	Lista Medicamentos de Alerta Máximo		
	Data de Emissão:	Data de Revisão:	

Classes de medicamentos	Medicamentos
Agonistas adrenérgicos intravenosos	Adrenalina 1mg/1ml
	Dobutamina 250mg/20ml
	Dopamina 200mg/5ml
	Efedrina 50mg/1ml
	Isoprenalina 0.2mg/1ml
	Noradrenalina 10mg/10ml
Antagonistas adrenérgicos intravenosos	Esmolol 100mg/10ml
	Propranolol 1mg/1ml
Anestésicos gerais administrados por via inalatória e intravenosos	Cetamina 500mg/10ml
	Diazepam 10mg/2ml
	Desflurano Líquido Inalatório 240ml
	Etomidato 20mg/10ml
	Oxido Nítrico 400ppm (gás p/ inalação)
	Propofol 1% 50ml
	Propofol 10mg/ml 20ml
	Propofol 2% 50ml
	Sevoflurano Líquido Inalador 250ml
	Tiopental sódico 500mg
Antiarrítmicos intravenosos	Adenosina 6mg/2ml
	Amiodarona 150mg/3ml
	Atropina 0.5mg/1ml
	Atropina 20mg/20ml
	Lidocaina 1% 20ml
	Lidocaina 2% 2ml
	Lidocaina 2% 20ml
	Lidocaina 20% 5ml
Lidocaina 5% 2ml	
Inotrópicos intravenosos	Digoxina 0.5mg/2ml
	Verapamilo 5mg/2ml
Sedativos intravenosos de ação moderada	Dexmedetomidina 200mcg/2ml
	Dexmedetomidina 1mg/10ml
	Midazolam 50mg/10ml
	Midazolam 15mg/3ml
Bloqueadores neuromusculares	Atracúrio Besilato 25mg/2.5ml
	Atracúrio Besilato 50mg/5ml
	Cisatracúrio Besilato 10mg/5ml
	Rocurónio Brometo 50mg/5ml
	Suxametónio 100mg/2ml
Análogos da vasopressina intravenosos	Desmopressina 4mcg/1ml
	Terlipressina 1mg

Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr. Anabela Canotinho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

	PROCEDIMENTO INTERNO		
	Lista Medicamentos de Alerta Máximo		
	Data de Emissão:	Data de Revisão:	

Agentes Antitrombóticos	
Anticoagulantes	Acenocumarol 4mg
	Enoxaparina Sódica 100mg/1ml
	Enoxaparina Sódica 80mg/0,8ml
	Enoxaparina Sódica 60mg/0,6ml
	Enoxaparina Sódica 40mg/0,4ml
	Enoxaparina Sódica 20mg/0,2ml
	Heparina Sódica 20 UI/ml
	Heparina Sódica 25000 UI/5ml
Inibidores do fator Xa	Varfarina 5mg
	Fondaparinux Sódico 2,5mg/0,5ml
Inibidores diretos da trombina	Ribaroxabano 10mg
	Dabigatrano 110mg
Trombólíticos	Dabigatrano 75mg
	Alteplase 2mg/2ml
	Alteplase 10mg IV
Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa	Alteplase 50mg IV
	Tenecteplase 8000 UI
	Tenecteplase 10000 UI
	Ácido Acetilsalicílico 100mg
	Alprostadilo 0,02mg IV
	Alprostadilo 0,05/1ml
	Clopidogrel 300mg
	Clopidogrel 75mg
Eptifibatida 20mg/10ml	
Eptifibatida 75mg/100ml	
	Ticlopidina 250mg

Soluções Cardioplégicas	Nitroprussiato de Sódio 50mg IV
Soluções para diálise peritoneal e soluções para hemodiálise	Solução Hemof Lactato 3 MMOL/L Sac 4750ml Hemodi IV
	Solução Polielect sem cálcio 5000ml Hemodi IV

Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr. Anabela Canolinho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração



PROCEDIMENTO INTERNO

Lista Medicamentos de Alerta Máximo

Data de Emissão:

Data de Revisão:



Citotóxicos de uso parenteral ou oral
BCG 81 mg po susp inj amp ivesical
Bevacizumab 100 mg/4 ml sol inj fr iv
Bevacizumab 400 mg/16 ml sol inj fr iv
Capecitabina 150 mg comp
Capecitabina 500 mg comp
Carboplatina 150 mg/15 ml sol inj fr iv
Carboplatina 450 mg/45 ml sol inj fr iv
Cetuximab 100mg/50ml sol inj fr iv
Ciclofosfamida 1000 mg po sol inj fr iv
Ciclofosfamida 500 mg po sol inj fr iv
Cisplatina 100 mg/100ml sol inj fr iv
Cisplatina 50 mg/50 ml sol inj fr iv
Docetaxel 20 mg sol inj fr iv
Docetaxel 80 mg sol inj fr iv
Doxorrubicina 10 mg po susp inj fr iv
Doxorrubicina 50 mg po susp inj fr iv
Epirubicina 10 mg/2 ml sol inj fr iv ivesical
Epirubicina 50 mg/25 ml sol inj fr iv ivesical
Erlotinib 100 mg comp
Erlotinib 150 mg comp
Erlotinib 25 mg comp
Etoposido 100 mg caps
Etoposido 20 mg/ml sol inj fr 5 ml iv
Fludarabina 50 mg po sol inj fr iv
Fluorouracilo 5 g / 100ml sol inj ia iv fr
Gemcitabina 1000 mg sol inj fr iv
Gemcitabina 200 mg sol inj fr iv
Irinotecano 300mg/15ml sol inj fr iv
Irinotecano 40 mg/2 ml sol inj fr 2 ml iv
Metotrexato 50 mg/2 ml sol inj fr ia im it iv
Oxaliplatina 100mg/20ml sol inj fr iv
Oxaliplatina 5 mg/ml sol inj fr 10 ml iv
Panitumumab 20 mg/ml sol inj fr 20 ml iv
Pemetrexedo 100mg po conc sol inj fr iv
Pemetrexedo 500 mg po conc sol inj fr iv
Topotecano 0,25mg caps
Topotecano 1mg caps
Vinorelbina 20 mg caps
Vinorelbina 30 mg caps

Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr. Anabela Carotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração



PROCEDIMENTO INTERNO

Lista Medicamentos de Alerta Máximo



Data de Emissão:

Data de Revisão:

Medicamentos para administração por via epidural ou intratecal	Bupivacaína 50mg/10ml epidural
	Bupivacaína Hipervarica 20mg/4ml intratecal
	Levobupivacaína 25mg/10ml epidural intratecal
	Levobupivacaína 50mg/10ml epidural intratecal
	Ropivacaína 2mg/ml 20ml epidural perineural
	Ropivacaína 7,5mg/ml 20ml epidural perineural
Insulinas (subcutâneas e intravenosas) e antiabéticos orais	Sufentanilo 0,01mg/2ml epidural
	Insulina Detemir 100 U/ml
	Insulina Glargina 100 U.I./ml
	Insulina Glulisina 100 U.I./ml
	Insulina HUM 100 U.I./ml ação curta
	Insulina HUM + Isofanica 30+70 U.I./ml
Analgésicos opióides intravenosos, transdérmicos e de uso oral (incluindo pós para concentrados para soluções e formulações de libertação imediata ou prolongada)	Insulina Isov 100 U.I./ml ação intermédia
	Buprenorfina 35mcg/h selo
	Buprenorfina 52,5mcg/h selo
	Buprenorfina 70mcg/h selo
	Fentanil 100mcg comp sublingual
	Fentanil 100mcg/h selo
	Fentanil 200mcg comp sublingual
	Fentanil 12,5mcg/h selo
	Fentanil 25mcg/h selo
	Fentanil 50mcg/h selo
	Fentanil 75mcg/h selo
	Morfina 100mg ação longa comp
	Morfina 10mg ação longa comp
	Morfina 10mg/5ml ampolas bebíveis
	Morfina 30mg ação longa comp
	Morfina 60mg ação longa comp
	Tapentadol 50mg comp LP
	Tapentadol 100mg comp LP
	Tapentadol 150 mg comp LP
	Tapentadol 200mg comp LP
Soluções para nutrição parentérica	Bolsa AP 5-6G N 1250-1500ml com eletrólitos
	Bolsa AP 9-10G N 1250-1500ml com eletrólitos
	Bolsa AP 9-10G 1250-1500ml sem eletrólitos
Meios de contraste intravenoso (contrastes iodados)	Azul tripan 0,055% sol oftalm 0,75ml seringa

Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr. Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

	PROCEDIMENTO INTERNO	
	Lista Medicamentos de Alerta Máximo	
	Data de Emissão: _____ Data de Revisão: _____	

Água estéril para inalação e irrigação, em embalagens de volume igual ou superior a 100ml	Água Bidestilada para irrigação 3000ml
	Água destilada para lavagem 100ml
	Água destilada para lavagem 500ml
	Água destilada para lavagem 1000ml
Cloreto de Sódio hipertônico (superior a 0,9%), solução injetável	Cloreto de sódio 20% sol inj fr 20 ml iv
Glicose hipertônica (20% ou superior), solução injetável	Glucose 20% 500ml
	Glucose 30% 20ml
	Glucose 30% 500ml
Cloreto de Potássio concentrado para solução de perfusão	Cloreto de Potássio 7,45% 10ml
Fosfato monopotássico, solução injetável	Fosfato monopotássico 1,36g/10ml
Sulfato de magnésio, solução injetável	Sulfato de magnésio 20% 10ml
Anfotericina B (forma lipossômica e convencional)	Anfotericina B lipossômica 50mg IV
Oxitocina, solução injetável	Oxitocina 5 U.I./1ml
Prometazina, solução injetável	Prometazina 50mg/2ml
Metotrexato, comprimido	Metotrexato 2,5mg

Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr. Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

Anexo 3.3 - Plano Nacional de Vacinação de 2017.

Vacina Doença	Idade											
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	5 anos	10 anos	25 anos	45 anos	65 anos	10/10 anos
Hepatite B	VHB 1	VHB 2		VHB 3								
<i>Haemophilus influenzae b</i>		Hib 1	Hib 2	Hib 3		Hib 4						
Difteria, tétano, tosse convulsa		DTPa 1	DTPa 2	DTPa 3		DTPa 4	DTPa 5					
Poliomielite		VIP 1	VIP 2	VIP 3		VIP 4	VIP 5					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		Pr13 1	Pr13 2		Pr13 3							
<i>Neisseria meningitidis C</i>					MenC 1							
Sarampo, parotidite epidémica, rubéola					VASPR 1		VASPR 2					
Vírus Papiloma humano ¹								HPV 1,2				
Tétano, difteria e tosse convulsa ²									Tdpa - Grávidas			
Tétano e difteria ³									Td	Td	Td	Td

¹ Aplicável apenas a raparigas, com esquema 0, 6 meses.


² Aplicável apenas a mulheres grávidas. Uma dose em cada gravidez.

³ De acordo com a idade da pessoa, devem ser aplicados os intervalos recomendados entre doses, tendo como referência a data de administração da dose anterior. A partir dos 65 anos, recomenda-se a vacinação de todas as pessoas que tenham feito a última dose de Td há ≥ 10 anos; as doses seguintes são administradas de 10 em 10 anos

Anexo 3.4 - Registo da distribuição dos medicamentos hemoderivados - Via Farmácia.

Número de série 2211857 VIA FARMÁCIA

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos)*

 HOSPITAL _____
 MINISTÉRIO DA SAÚDE SERVIÇO _____

Médico _____ <i>(Nome legível)</i>	Identificação do doente <i>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i> Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.	QUADRO A
N.º Mec. ou Vinheta _____		
Assinatura _____		
Data ____/____/____		

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA *(a preencher pelo médico)*

Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i>	QUADRO B
Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____	
Diagnóstico/Justificação Clínica _____	

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)*

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

() Excecionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante *(Assinatura)* _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por 2 vias (**VIA FARMÁCIA** e **VIA SERVIÇO**), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Excecionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

Anexo 3.5 - Requisição de medicamentos estupefacientes e/ou psicotrópicos e benzodiazepinas - Anexo VII.

ANEXO VII

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

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

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

Requisita-se a _____

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

Anexo 3.6 - Requisição de medicamentos estupefacientes e/ou psicotrópicos e benzodiazepinas - Anexo X.

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

N.º _____ **Anexo X**

Serviços Farmacêuticos do _____

SERVIÇO SALA _____ Código _____







Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código		

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

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

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

Anexo 3.7 - Ficha de preparação da solução de shohl devidamente preenchida.

SERVIÇOS FARMACÊUTICOS		Guia de Preparação – Solução de Shohl				
		Forma Farmacêutica: Solução [REDACTED]				
Lote: <u>A240418</u>		Data de Preparação: <u>24/04/2018</u>				
Nome do doente / serviço: <u>André Filipe Soares</u>		Quantidade a preparar: <u>700</u> mL				
Nome do prescritor: _____						
Matéria-Prima	N.º Lote	Validade	Laboratório	Quantidade para 700mL	Quantidade utilizada	Operador
Citrato de sódio	7005/14/17 4445-199- 037035	05/2018	Fagron	70g	70g	
Ácido cítrico	7005/14/17	05/2018	Comodulim	46,9g	46,9g	
Concentrado de Parabenos	027071	[REDACTED]	[REDACTED]	7g	7g	
Groselha	60803912	02/06/2018	Guro Sileppex	7mL	7mL	
Xarope comum	8100418	10/05/2018	Serviços Far. Macedo Lda	q.b.p. 700mL	q.b.p. 700mL	
Preparação						Operador
1. Desinfectar toda a área circundante que vai estar envolvida no processo de manipulação, bem como, utensílios e mãos do manipulador. 2. Pesar rigorosamente as quantidades indicadas. 3. Dissolver o citrato de sódio e o ácido cítrico em cerca de 500mL de xarope comum, com agitação. 4. Adicionar o concentrado de parabenos e agitar. 5. Adicionar o xarope de groselha e agitar. 6. Completar o volume para 700 mL com xarope comum e agitar. 7. Acondicionar e rotular.						
Material utilizado: balança, pipeta, espátula, proveta, goblês, papel de filtro, funil.						
Tipo de embalagem	Conservação	Prazo de utilização	Advertências			
Frasco âmbar Capacidade: _____ Lote: _____	Proteger da luz e humidade. Conservar no frigorífico.	<u>1 mês</u>				
Rotulagem						Operador
 Serviços Farmacêuticos ULS DA GUARDA, EPE						
SOLUÇÃO DE SHOHL Agitar antes de usar. Conservar no frigorífico.						
Utente: André Filipe Soares Lote: <u>A240418</u>						
Usar até: <u>24/05/2018</u> Volume Total: <u>700</u> mL. Posologia: 5ml 6/6 h						
SF Imp.000.00						Página 1 de 2



SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

Guia de Preparação – Solução de Shohl



Ensaio	Especificação	Resultado		Operador
		Conforme	Não Conforme	
1. Características Organolépticas				
1.1. Cor	Solução avermelhada	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.2. Aspeto	Solução límpida	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. pH Inserir uma tira de papel indicador na solução até que não se verifique qualquer alteração da cor do papel. Comparar a coloração obtida com o padrão.	Entre 4,0 e 4,5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Quantidade Antes do enchimento verificar, em proveta graduada, o volume da preparação.	<u>700</u> mL ($\pm 5\%$ da quantidade a preparar)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Libertado por: <u></u>		Aprovado <input checked="" type="checkbox"/> Rejeitado <input type="checkbox"/>		
		24/09/2018		

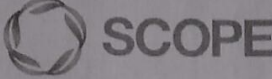
Anotações:

Bibliografia:

- Formulário Galénico Português 2001 – 1ª Adenda (2005)

Anexo 3.8 - Certificado que confirma que completei 45-60 minutos de módulo de e-learning “Adverse Drug Reactions: reporting makes medicines safer”.


Certificate Page 1 of 1

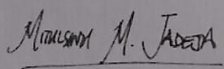

SCOPE

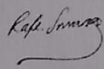
This certificate confirms that
Filipa Alexandra Magalhães
Martins
completed the 45 - 60 minute e-learning module
Adverse Drug Reactions:
reporting makes medicines safer
on 4/20/2018

Keep this certification as a record for your
Continuing Professional Development (CPD) or Continuing Medical Education (CME).

The European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) accredits this e-learning across
EU and beyond as CME activity for doctors and medical specialists.
EACCME awards 1 European CME credit (ECMEC)* for this e-learning.
EUACCME is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS)




Mr Mitul Jadeja, Special Projects Manager


Dr Rafe Suvarna, Expert Medical Assessor

Authors, working for the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), UK

*Doctors should claim only those credits for time spent in the educational activity. Only those e-learning materials that are displayed on the UEMS-EACCME website have formally been accredited. Through an agreement between the UEMS and the American Medical Association (AMA), physicians may convert EACCME credits to an equivalent number of AMA PRA Category 1 Credits. Information on the process to convert EACCME credit to AMA credit can be found at www.ama-assn.org/go/internationalcme

Developed for the Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance SCOPE Joint Action project
www.scopejointaction.eu

<http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness-levels/stor...> 20/04/2018