



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Avaliação da interação de fármacos com a  
amiodarona em células HepaRG**  
**Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia  
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

**Ana Filipa da Silva Ferreira**

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

Orientador: Prof. Doutor Gilberto Alves

**Covilhã, Junho de 2012**



*“Knowing is not enough; we must apply.  
Willing is not enough; we must do.”*

Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832)



# Dedicatória

Apesar da enorme amizade e gratidão para com aqueles que me têm acompanhado ao longo de todos estes anos, não posso deixar de dedicar este trabalho final aos meus pais, sem os quais este caminho não teria sido possível, e também pela dedicação e confiança que sempre depositaram em mim.



# Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Doutor Gilberto Alves por todo o apoio, amizade e dedicação demonstrada durante a execução da componente de investigação e pelos seus conhecimentos e experiência profissional, fundamentais para o trabalho desenvolvido.

Ao Dr. João Fonseca e a todos os elementos da Farmácia Pedroso, na Covilhã, pela sua disponibilidade, companheirismo, amizade e profissionalismo, tornando a experiência de estágio extremamente enriquecedora tanto a nível pessoal, quanto profissional.

À Prof.<sup>a</sup> Olímpia Fonseca e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira EPE, pela simpatia e amabilidade com que me acolheram, bem como pelo tempo dispensado na organização e acompanhamento de toda a formação, e por todos os conhecimentos que me transmitiram ao longo do período de estágio.

Ao Mestre Márcio Rodrigues, presente durante todo o trabalho prático, e cujos conhecimentos e apoio prestado foram fundamentais para a realização da componente de investigação.

A todos os Amigos que, de uma forma ou de outra, me acompanharam, apoiaram e incentivaram.

Ao Edgar por estar sempre ao meu lado e por todo o apoio, amizade e incentivo, fundamentais para seguir sempre em frente, apesar de todas as adversidades.

Aos meus pais, pelo carinho, amizade e força que sempre me transmitiram e sem os quais nada disto teria sido possível.



# Resumo

O período de estágio final, inserido no Plano de Estudos do Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, surge como o culminar da formação técnico-científica adquirida ao longo dos 5 anos de estudo, permitindo desenvolver competências técnicas, clínicas e deontológicas necessárias ao exercício da profissão. O estágio é um elo de ligação fundamental entre os conhecimentos adquiridos e a prática profissional e proporciona ao estudante o contacto com as tarefas e atividades que poderá vir a desempenhar no futuro.

Este relatório de estágio é constituído por três partes diferentes, uma referente ao trabalho de Investigação Laboratorial, outra relativa ao estágio em Farmácia Comunitária e, por último, uma parte alusiva ao estágio em Farmácia Hospitalar. As partes respeitantes à Farmácia Comunitária e à Farmácia Hospitalar foram estruturadas de forma a descrever e resumir objetivamente a experiência vivida nestes ambientes.

O projeto de dissertação de mestrado tem como objetivo avaliar o potencial de interação de fármacos de ampla utilização clínica no metabolismo da amiodarona utilizando, para isso, células HepaRG diferenciadas, um modelo *in vitro* de metabolismo. A amiodarona é um fármaco de margem terapêutica estreita e de ampla utilização clínica, principalmente no controlo de um largo espectro de arritmias cardíacas. Este fármaco possui múltiplos efeitos eletrofisiológicos, uma farmacocinética pouco usual e inúmeras e potencialmente nocivas interações farmacológicas e efeitos adversos. No entanto, embora seja muitas vezes descrito o seu envolvimento em interações farmacocinéticas enquanto fármaco interatuante, é poucas vezes investigado enquanto fármaco objeto dessas mesmas interações. As HepaRG são células derivadas de um carcinoma hepatocelular humano promissoras no que diz respeito tanto às suas funções quanto à sua estabilidade. Estas mostram ser uma alternativa de extrema relevância aos hepatócitos humanos no que diz respeito ao estudo do metabolismo de fármacos. Neste contexto, a utilização deste modelo *in vitro* de metabolismo foi considerada nestes estudos e são descritos os materiais e métodos respeitantes ao trabalho desenvolvido, assim como os resultados obtidos e principais conclusões.

O estágio em Farmácia Comunitária foi realizado na Farmácia Pedroso, entre os dias 5 de Março e 24 de Abril do ano de 2012. O estágio ocorreu sob orientação do Dr. João Fonseca e de toda a equipa da Farmácia. Este relatório tem o propósito de descrever o funcionamento de uma Farmácia Comunitária e as múltiplas tarefas e responsabilidades que são remetidas ao Farmacêutico neste âmbito profissional.

Relativamente à Farmácia Hospitalar, o estágio foi realizado no Centro Hospitalar Cova da Beira entre os dias 26 de Abril e 15 de Junho do ano de 2012. Este estágio ocorreu sob orientação da Prof.<sup>a</sup> Olímpia Fonseca e colegas afetos às diferentes áreas dos Serviços Farmacêuticos. A parte do relatório respeitante a esta área pretende retratar as competências técnicas e metodologias adquiridas durante o estágio.

## **Palavras-chave**

Interações farmacológicas, Amiodarona, Células HepaRG, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar.

# Abstract

The final traineeship period, included in the Pharmaceutical Sciences Master's degree Study Plan from Beira Interior University, emerges as the culmination of technical and scientific training gained during the five years of study, allowing the development of technical, clinical and ethical skills required for practicing the work. The traineeship is a crucial link between knowledge and practice and it provides the student contact with the tasks and activities that he could play in the future.

This traineeship report is composed by three different parts, one relating to the Laboratory Investigation work, another refers the Communitarian Pharmacy traineeship and, finally, a part allusive to the Hospital Pharmacy traineeship. Parties relating to the Communitarian Pharmacy and Hospital Pharmacy were structured to objectively describe and summarize the experience in these environments.

The master thesis project aims to evaluate the potential interaction of drugs with broad clinical use in the metabolism of amiodarone using, for this, differentiated HeparRG cells, an *in vitro* model of metabolism. The amiodarone is a narrow therapeutic margin drug and with an extensive clinical use, especially in the control of a large spectrum of cardiac arrhythmias. This drug has multiple electrophysiological effects, a pharmacokinetic unusual and many and potentially harmful drug interactions and adverse effects. However, although it is often described their involvement in pharmacokinetic interactions as an interactive drug, is rarely investigated as drug object from these same interactions. The HeparRG cells are derived from a human hepatocellular carcinoma promising with regard to both its functions as to its stability. These are an alternative of extreme importance to human hepatocytes with respect to the drug metabolism study. In this context, the use of this *in vitro* model of metabolism was considered in these studies and the materials and methods relating to the work are described, also the results obtained and the main conclusions.

The Communitarian Pharmacy traineeship was conducted between March 5<sup>th</sup> and April 24<sup>th</sup> of 2012. The traineeship was under the supervision of Dr. João Fonseca and the entire team of pharmacy. This report aims to describe the working of a Communitarian Pharmacy and the multiple tasks and responsibilities that are sent to the chemist in this field.

In relation to the Hospital Pharmacy, the traineeship was conducted at Cova da Beira Hospital between April 26<sup>th</sup> and June 15<sup>th</sup> of 2012. This traineeship took place under the supervision of Prof<sup>a</sup> Olímpia Fonseca and coworkers assigned to the different areas of the

Pharmaceutical Services. The report part relating to this area seeks to portray the technical skills and methodologies acquired during the traineeship.

## **Keywords**

Drug interactions, Amiodarone, HepaRG cells, Communitarian Pharmacy, Hospital Pharmacy

# Índice

Capítulo I - Avaliação da interação de fármacos com a amiodarona em células HepaRG	1
1. Introdução	1
1.1. Amiodarona	1
1.1.1. Propriedades farmacodinâmicas	1
1.1.2. Propriedades farmacocinéticas	2
1.1.2.1. Absorção	2
1.1.2.2. Distribuição	3
1.1.2.3. Metabolismo	3
1.1.2.4. Excreção	5
1.2. Interações farmacológicas	6
1.2.1 Interações documentadas envolvendo a amiodarona	7
1.3. Modelos experimentais para estudos de metabolismo	7
2. Objetivos	9
3. Material e Métodos	9
3.1. Reagentes e químicos	9
3.2. Desenvolvimento e validação da técnica para a quantificação de amiodarona e <i>N</i> -monodesetilamiodarona em células HepaRG	10
3.2.1. Cultura de células	10
3.2.2. Soluções <i>stock</i> , padrões de calibração e amostras de controlo de qualidade	10
3.2.3. Preparação das amostras e procedimentos de extração	11
3.2.4. Aparelho e condições cromatográficas	11
3.2.5. Validação do método	12
3.3. Análise da viabilidade celular (Ensaio de citotoxicidade - Teste do MTT)	13
3.4. Estudos metabólicos	14
3.4.1. Estudos de indução metabólica	14
3.4.2. Estudos de inibição metabólica	15
4. Resultados	15
4.1. Desenvolvimento e validação da técnica para a quantificação de amiodarona e <i>N</i> -monodesetilamiodarona em células HepaRG	16
4.2. Análise da viabilidade celular (Ensaio de citotoxicidade - Teste do MTT)	20
4.3. Estudos metabólicos	21
5. Discussão	23

6. Conclusão	26
7. Bibliografia	27
Capítulo II - Farmácia Comunitária	35
1. Introdução	35
2. Localização, caracterização e organização geral da Farmácia Pedroso	36
2.1. Localização e caracterização da Farmácia Pedroso	36
2.2. Organização do espaço físico e funcional da Farmácia Pedroso	36
2.2.1. Espaço Exterior	36
2.2.2. Espaço Interior	37
2.2.3. Recursos Humanos	37
2.3. Informação e Documentação Científica	38
3. Medicamentos e outros produtos de saúde	39
4. Aprovisionamento e armazenamento	40
4.1. Aquisição de produtos farmacêuticos	40
4.2. Receção e verificação de encomendas	41
4.3. Marcação de preços	43
4.4. Armazenamento	43
4.5. Controlo dos prazos de validade	44
5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	45
6. Dispensa de Medicamentos	47
6.1. Regimes de Comparticipação	48
6.2. Medicamentos sujeitos a legislação especial: Psicotrópicos e Estupefacientes	49
6.3. Medicamentos genéricos	50
7. Automedicação	51
8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	52
8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	53
8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	53
8.2.1. Produtos dietéticos infantis	54
8.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	55
8.4. Produtos de uso veterinário	55
8.5. Dispositivos médicos	56
9. Cuidados de saúde prestados na Farmácia	56
10. Preparação de Medicamentos	57
11. Contabilidade e gestão	60
12. Conclusão	61
13. Bibliografia	61

Capítulo III - Farmácia Hospitalar	65
1. Introdução	65
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	66
2.1. Seleção de medicamentos	66
2.2. Sistemas e Critérios de Aquisição	66
2.3. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos	67
2.4. Armazenamento	68
2.4.1. Controlo de <i>stocks</i> e de prazos de validade	69
3. Distribuição	70
3.1. Sistema tradicional ou clássico	70
3.2. Sistema de reposição de níveis de <i>stock</i> por carregamento e troca de carros	71
3.3. Distribuição semiautomática através do sistema Pyxis <sup>TM</sup>	71
3.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	72
3.5. Distribuição Personalizada	73
3.6. Distribuição a Doentes em Ambulatório e de Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial (Estupefacientes e Hemoderivados)	74
3.6.1. Distribuição de medicamentos a doentes em ambulatório	74
3.6.2. Distribuição de medicamentos sujeitos a circuitos especiais no setor do ambulatório: Estupefacientes e Psicotrópicos e Hemoderivados.	76
3.7. Distribuição de Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial	78
3.7.1. Medicamentos extra-formulário	78
3.7.2. Antibióticos de reserva	79
3.7.3. Política de desinfetantes e antissépticos	79
4. Produção e Controlo	79
4.1. Preparação de nutrição parentérica e de outras preparações estéreis	80
4.2. Reconstituição de Fármacos Citotóxicos	83
4.3. Preparações de Formas Farmacêuticas não Estéreis	84
4.5. Reembalagem	85
5. Atividades de Farmácia Clínica	86
5.1. Acompanhamento da visita médica	87
5.2. Farmacocinética Clínica: monitorização na prática clínica	88
5.3. Informação sobre medicamentos	88
6. Farmacovigilância	89
7. Participação do Farmacêutico nos Ensaio Clínicos	90
8. Informação e Documentação Científica	92
9. Comissões Técnicas	92
9.1. Comissão de Farmácia e Terapêutica	92
9.2. Comissão de Controlo da Infeção	92

9.3. Comissão de Ética para a Saúde	93
10. Qualidade, certificação e acreditação	93
11. Conclusão	94
12. Bibliografia	95
Anexos	99
Anexos relativos ao Capítulo I	100
Anexo I - Tabelas de interações farmacológicas envolvendo a amiodarona	100
Anexo II - Publicações científicas	107
Anexos relativos ao Capítulo II	108
Anexo III - Fatura de entrega da encomenda	108
Anexo IV - Requisição individual de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes	110
Anexo V - Nota de devolução	111
Anexo VI - Nota de crédito	114
Anexo VII - Margens máximas de comercialização dos medicamentos (DL n.º 112/2011, de 29 de Novembro. Diário da República, 1.ª Série, N.º 229, de 29 de Novembro de 2011)	115
Anexo VIII - Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Reações Adversas a Medicamentos	116
Anexo IX - Modelo de receita médica	118
Anexo X - Comparticipações especiais em farmácia de oficina	122
Anexo XI - Situações passíveis de automedicação	123
Anexo XII - Despacho n.º 4326/2008	124
Anexo XIII - Receita de manipulados	125
Anexo XIV - Ficha de preparação do medicamento manipulado	126
Anexo XV - Folha de cálculo dos preços de venda dos manipulados	129
Anexo XVI - Impressão do verso da receita depois de aviada	130
Anexo XVII - Termos relacionados com a componente da gestão	131
Anexos Relativos ao Capítulo III	132
Anexo XVIII - Comparticipações especiais em Farmácia Hospitalar	132
Anexo XIX - Exemplo de Folheto Informativo	134
Anexo XX - Impresso para a requisição/distribuição/administração de medicamentos hemoderivados	135
Anexo XXI - Modelo n.º 1509 - Anexo X - Requisição de estupefacientes e psicotrópicos	137
Anexo XXII - Impresso para a Autorização e Utilização Especial	138
Anexo XXIII - Requerimento para a Autorização de Utilização Especial	140

Anexo XXIV - Formulário de Justificação Clínica para Autorização de Utilização Especial	141
Anexo XXV - Lista de Antibióticos e Antifúngicos de uso restrito no CHCB (antibióticos sob justificação)	142
Anexo XXVI - Dietas entéricas, suplementos e bolsas disponíveis para prescrição no CHCB	143
Anexo XXVII - Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Reações Adversas a Medicamentos	144
Anexo XXVIII - Constituição e funções da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT)	146
Anexo XXIX - Constituição e funções da Comissão Controlo da Infecção (CCI)	147
Anexo XXX - Constituição e funções da Comissão de Ética para Saúde (CES)	148
Anexo XXXI - Objetivos e indicadores de qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHCB	149



# Índice de Figuras

- Figura 1 - Principais vias do metabolismo da amiodarona: a) e g) *N*-desetilação, b) e c) desiodação, d) *O*-desalquilação, e) hidroxilação, f) desaminação; 1 - amiodarona (AM), 2 - AM monodesiodada, 3 - AM didesiodada, 4 - *N*-monodesetilamiodarona (MDEA), 5 - 3'-hidroxidesetilamiodarona (3'OH-MDEA), 6 - di-*N*-desetilamiodarona (DDEA), 7 - AM desaminada (DAA) e 8 - AM *O*-desalquilada [12, 52, 56, 57, 59, 65]. 5
- Figura 2 - Células HepaRG não diferenciadas (A) e células HepaRG após diferenciação em meio contendo 2% de DMSO (B). 16
- Figura 3 - Cromatogramas representativos de extratos de lisado de células HepaRG: (A) branco; (B) fortificado com TAM (PI) [tamoxifeno; padrão interno (5 µg/mL)], AM [amiodarona (0,025 µg/mL)] e MDEA [N-monodesetilamiodarona (0,025 µg/mL)]; e (C) fortificado com PI (5 µg/mL), AM (10 µg/mL) e MDEA (10 µg/mL). 17
- Figura 4 - Citotoxicidade da AM (A) e da MDEA (B) em células HepaRG após 72 horas de incubação. As barras representam a média e as linhas representam o erro padrão da média. \*Indica diferenças significativas entre o controlo (C) e as amostras ( $p < 0,05$ , ANOVA,  $n = 6$ ). 20
- Figura 5 - Citotoxicidade da rifampicina, fenitoína e verapamil (A) e cimetidina e varfarina (B) em células HepaRG após 72 horas de incubação. As barras representam a média e as linhas representam o erro padrão da média. \*Indica diferenças significativas entre o controlo (C) e as amostras ( $p < 0,05$ , ANOVA,  $n = 6$ ). 21
- Figura 6 - Concentrações da AM e de MDEA obtidas após 12 horas de incubação com a AM, nas células HepaRG pré-incubadas durante 72 horas com a fenitoína (A) e a rifampicina (B). As barras representam a média e as linhas representam o erro padrão da média. \*Indica diferenças significativas entre o controlo (C) e as amostras ( $p < 0,05$ , ANOVA,  $n = 6$ ). 22
- Figura 7 - Concentrações da AM e de MDEA obtidas nas células HepaRG após a incubação concomitante de AM e dos fármacos avaliados [(A) rifampicina, (B) fenitoína, (C) cimetidina, (D) varfarina e (E) verapamil], durante um período de 12 horas. As barras representam a média e as linhas representam o erro padrão da média. \*Indica diferenças significativas entre o controlo (C) e as amostras ( $p < 0,05$ ; ANOVA,  $n = 6$ ). 22
- Figura 8 - Cromatograma representativo da análise de uma amostra real de lisado de células HepaRG obtida após incubação da AM [amiodarona (2 µM)] durante um período de 12 horas, após prévia incubação com a fenitoína na concentração de 160 µM durante 72 horas (estudo de indução metabólica). TAM (PI) (tamoxifeno; padrão interno), MDEA (*N*-monodesetilamiodarona). 23



# Índice de Tabelas

Tabela 1 - Gama terapêutica e concentrações estudadas para os fármacos selecionados.	14
Tabela 2 - Parâmetros da curva de calibração para a AM e a MDEA em matriz de lisado de células HepaRG ( $n=5$ ).	18
Tabela 3 - Precisão (%CV) e exatidão (%bias) para a quantificação de N-monodesetilamiodarona (MDEA) e amiodarona (AM) na matriz de lisado de células HepaRG nas concentrações do LOQ ( $n=5$ ).	18
Tabela 4 - Precisão (%CV) e exatidão (%bias) para a quantificação de N-monodesetilamiodarona (MDEA) e amiodarona (AM) na matriz de lisado de células HepaRG em concentrações representativas da gama de calibração (CQ <sub>1</sub> CQ <sub>2</sub> CQ <sub>3</sub> ), $n=5$ .	19
Tabela 5 - Recuperação (%) da N-monodesetilamiodarona (MDEA) e amiodarona (AM) a partir da matriz de lisado de células HepaRG em concentrações representativas da gama de calibração (CQ <sub>1</sub> CQ <sub>2</sub> e CQ <sub>3</sub> ), $n=5$ .	19



# Lista de Acrónimos

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
AIM	Autorização de introdução no mercado
AM	Amiodarona
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Assistente Operacional
ARS	Administração Regional de Saúde
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CA	Conselho de Administração
CCI	Comissão de Controlo da Infecção
CEDIME	Centro de Informação sobre Medicamentos
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE
CIM	Centro de Informação de Medicamentos
CQ	Controlo de qualidade
CV	Coeficiente de variação
CYP	Citocromo P450
DCI	Denominação Comum Internacional
DL	Decreto-Lei
DDEA	di- <i>N</i> -desetilamiodarona
DMSO	Dimetil sulfóxido
EC	Ensaio Clínico
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FP	Farmácia Pedroso
FPa	Farmacopeia Portuguesa
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
IMC	Índice de massa corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
IV	Intravenosa
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
LOQ	Limite de quantificação
MDEA	<i>N</i> -monodesetilamiodarona
MEP	Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
MTT	4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PI	Padrão interno
PBS	Tampão fosfato salino
PVP	Preço de venda ao público
RAM	Reações adversas medicamentosas

SC	Serviços Clínicos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TAM	Tamoxifeno
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica

# Capítulo I - Avaliação da interação de fármacos com a amiodarona em células HepaRG

## 1. Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em todo o mundo e apresentam um grande impacto quer nos países desenvolvidos quer nos países em vias de desenvolvimento [1, 2]. As arritmias cardíacas, termo a que se refere qualquer alteração na sequência normal dos impulsos elétricos do coração, são condições patológicas frequentes e potencialmente graves, estreitamente relacionadas com as doenças cardiovasculares [3]. Entre os fármacos antiarrítmicos, a amiodarona (AM), décadas após a sua introdução na prática clínica, continua a ser o fármaco mais eficaz no tratamento de taquiarritmias [4]. Paralelamente existem boas evidências da eficácia da AM numa variedade de outras arritmias e este fármaco pode ser superior em algumas situações [5]. Assim, apesar de existirem algumas preocupações em termos de segurança, pela sua eficácia comprovada, a AM é considerada um fármaco líder entre os antiarrítmicos [5, 6].

### 1.1. Amiodarona

A AM [2-*n*-butil-3-(3,5-diiodo-4-dietilaminoetoxi-benzoil)-benzofurano] [7], é um fármaco particular e extremamente complexo [8], com múltiplos efeitos eletrofisiológicos, uma farmacocinética pouco usual e com potencial para inúmeras interações farmacológicas nocivas e efeitos adversos graves [9]. Este fármaco foi sintetizado nos anos 60 como um agente vasodilatador ou antianginoso [8, 10-13], tendo sido posteriormente descoberta a sua grande eficácia como antiarrítmico [8, 12]. Desta forma, uma formulação oral de AM (200 mg/comprimido) foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1985 com indicação para o tratamento de arritmias ventriculares graves em adultos; uma formulação intravenosa (IV) de AM foi aprovada 10 anos mais tarde [6]. Este fármaco é um dos antiarrítmicos prescritos mais frequentemente, o que poderá ser explicado pela sua menor propensão para causar efeitos adversos cardíacos, embora a sua tolerabilidade possa ser comprometida pela toxicidade não-cardíaca que apresenta [14].

#### 1.1.1. Propriedades farmacodinâmicas

A AM é um fármaco usado no controlo de um largo espectro de arritmias cardíacas [15], sendo recomendada pela *North American Society for Pacing and Electrophysiology* como o agente antiarrítmico de primeira linha para doentes que sobrevivem a taquiarritmias

ventriculares, principalmente aquelas com disfunção ventricular esquerda [9]. Estas taquiarritmias incluem a síndrome de Wolff-Parkinson-White [10, 16-19], taquicardias supraventriculares [16-19], fibrilhação e *flutter* auricular [16, 17, 20] e fibrilhação ventricular [16]. O fármaco é também aprovado para a prevenção secundária de arritmias ventriculares [9]. A AM é o único fármaco que possui, segundo a classificação de Singh, Vaughan e Williams, características de todas as classes de agentes antiarrítmicos [11, 13, 21-26]. Porém, a AM é classificada como um agente de classe III, prolongando a repolarização [8, 12, 14, 22, 25] e reduzindo a dispersão de refratoriedade, reentrada e pró-arritmia através da inibição dos canais de saída de potássio [8, 14, 23]. A AM suprime também a atividade simpática [27]. O efeito hemodinâmico do fármaco resulta de uma interação combinada das alterações simultâneas na pré-carga, pós-carga, contractilidade vascular e frequência cardíaca [11, 24], podendo ser também observado um aumento no fluxo sanguíneo coronário [11]. Além das propriedades acima referidas, a AM e o seu principal metabolito [*N*-monodesetilamiodarona (MDEA)] modificam a função tiroideia por ligação aos recetores nucleares das hormonas tiroideias [22, 27, 28].

A terapêutica com AM pode originar efeitos adversos em diversos órgãos, mais frequentemente na tiroide, pele e olhos e, com menor frequência, no coração, pulmões, fígado e sistema nervoso periférico e central [9, 19, 26, 29-32]. Estes efeitos podem ser graves e potencialmente fatais, especialmente os casos de toxicidade pulmonar [29, 33]. A ampla gama de efeitos adversos apresentada pela AM pode ser explicada, em parte, pela extensa distribuição do fármaco para os tecidos e pela sua acumulação em tecidos pouco perfundidos [33]. Estes efeitos estão fortemente relacionados com a duração total do tratamento e, conseqüentemente, com a dose cumulativa [29, 32, 34-36]; porém, estes efeitos são frequentemente reversíveis [36]. A incidência de efeitos adversos durante a terapêutica de longa duração com a AM pode ser minimizada sem, no entanto, influenciar a eficácia farmacológica do fármaco, se as concentrações séricas/plasmáticas em estado de equilíbrio estacionário se mantiverem entre 1,0 e 2,5 µg/mL [6, 10, 14, 16, 37].

## 1.1.2. Propriedades farmacocinéticas

### 1.1.2.1. Absorção

A AM é um composto catiónico anfifílico [38], extremamente lipossolúvel [9, 10, 14, 16, 22, 27, 29, 37, 39-41], que possui um grupo amina terciário carregado positivamente a pH fisiológico, o que lhe permite concentrar-se na bicamada lípidica das biomembranas [42]. A sua absorção após administração oral é extremamente variável [6, 9, 16, 17, 22, 24, 25, 43-45] e lenta [16, 17, 24, 25, 43, 45]. O fármaco apresenta também uma biodisponibilidade oral incompleta [27, 39], geralmente por volta dos 30-50% [11, 24, 46], mas que pode variar entre os 22-95% [9]. Após absorção, a AM sofre um extenso metabolismo de primeira passagem no fígado antes de alcançar o compartimento central [6, 12, 22]. As concentrações plasmáticas máximas de AM são observadas às 2-12 horas após a administração oral [24, 44] e são necessários entre 2-21 dias para a obtenção do seu efeito antiarrítmico máximo [11]. A

administração IV do fármaco contorna a absorção lenta e variável após administração oral [23, 27, 40], de tal forma que por esta via de administração os efeitos terapêuticos são observados em algumas horas ou minutos [11, 40].

#### 1.1.2.2. Distribuição

Pela sua elevada lipofilicidade, a AM é acumulada em concentrações elevadas e com grande variabilidade inter-individual em diversos tecidos [14, 42], especialmente nos tecidos adiposo [9, 22, 24, 29, 34, 43, 44, 47, 48] e muscular [9, 49], mas também no fígado, pulmões [9, 11, 16, 24, 39, 43], pele [9, 11, 16, 24], baço [39] e coração [35]. Mediante terapêutica de longa duração, a acumulação da AM parece ocorrer principalmente na gordura (41%), no músculo-esquelético (22%) e no fígado (19%) [38]. É também no fígado, tecido reticulo-endotelial, pulmões, miocárdio, pele e cérebro que são encontradas, por ordem decrescente, as concentrações mais elevadas de MDEA, o metabolito principal da AM [34]. A AM apresenta um volume aparente de distribuição elevado [11, 16, 22, 24, 27, 34, 39, 46] e variável [25], com valores de cerca de 50 L/kg [27], o qual é responsável quer pelo atraso no início da ação farmacológica quer pelo seu longo tempo de semi-vida de eliminação [39]. O fármaco exhibe uma extensa ligação às proteínas plasmáticas [16, 22], sobretudo à albumina, mas também à beta-lipoproteína, cujo valor ronda os 96% [11, 21, 23, 24, 37]. É ainda importante referir que a AM atravessa a placenta em cerca de 10-30% e alcança concentrações elevadas no leite materno [9, 17, 25].

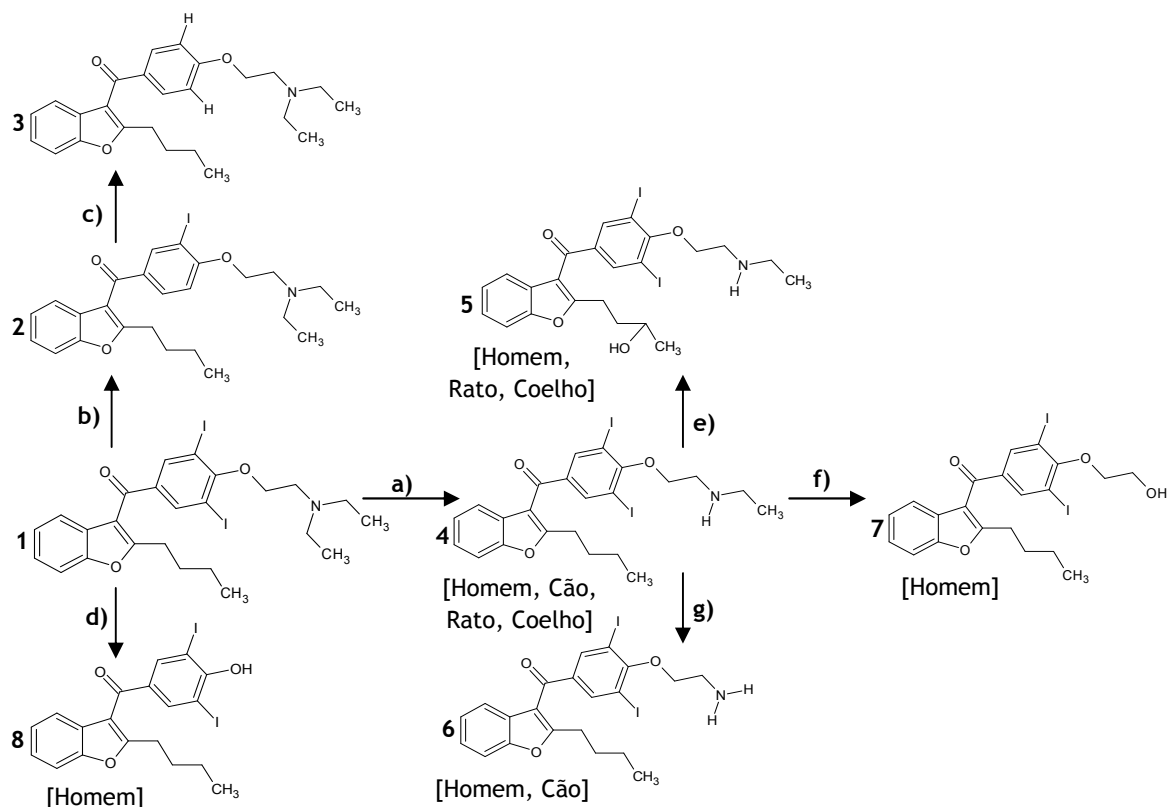
#### 1.1.2.3. Metabolismo

A AM é quase completamente metabolizada no fígado pelas isoenzimas do sistema citocromo P450 (CYP) [36, 39]. Esta metabolização ocorre numa percentagem de cerca de 99% [50] e origina metabolitos ativos [21]. O metabolito *major* da AM, a MDEA [9, 11, 16, 22, 43], resulta da *N*-desetilação oxidativa deste composto dependente do CYP3A4 [6, 9, 16, 23, 25, 31, 35, 51-53]. No entanto, está também descrito um papel importante do CYP2C8 na *N*-desetilação da AM [25, 54]. Ainda assim, a biotransformação deste fármaco é muito lenta, o que é corroborado pela deteção de concentrações baixas de MDEA 1-2 horas após a administração da AM em dose única [35]. Todavia, as concentrações deste metabolito excedem normalmente as concentrações do seu precursor (AM) durante terapia prolongada [14, 34, 35], existindo, no entanto, uma grande variabilidade entre doentes nas concentrações plasmáticas de AM e MDEA associadas à supressão de arritmias [14]. É de referir também neste contexto que são originadas quantidades muito menores de MDEA quando a AM é administrada por via IV, incluindo mediante infusão contínua durante vários dias, que quando administrada por via oral [51]. Um aspeto importante a salientar é o facto do metabolito MDEA ser farmacologicamente ativo [6, 11, 44, 51, 55] e possuir efeitos eletrofisiológicos semelhantes à AM, incluindo propriedades antiarrítmicas [9, 11, 16, 24, 25, 28, 35, 44], podendo ser responsável por 70% desta atividade [23]. Outras vias metabólicas

*minor* da AM são conhecidas, entre elas a desalquilação, a hidroxilação, a desaminação [12, 56], a desidatação [53] e a glucuronidação que antecede a clearance biliar [6, 12, 16, 51].

Recentemente, Deng *et al.* (2011) identificaram 33 metabolitos na bÍlis de doentes tratados com AM mediante administração oral, sendo o MDEA e o  $\omega$ -carboxilato de AM os maioritários. Com a utilização de transformação microbiana foram também obtidos padrões autênticos de dois metabolitos hidroxilados, o 2-hidroxilamiodarona e o 3'-hidroxilamiodarona. O metabolismo *in vitro* da AM em microssomas humanos e na fração S9 foi também investigado. Assim, embora não tenham sido encontrados metabolitos carboxilo mediante a incubação da AM com microssomas humanos, tanto a MDEA quanto os seus metabolitos foram detetados na fração S9 e foi sugerida a participação da enzima álcool-desidrogenase na  $\omega$ -carboxilação da AM [56]. Ha *et al.* (2005) reportaram também a metabolização do MDEA em di-*N*-desetilamiodarona (DDEA) [57]. De acordo com um estudo farmacocinético realizado em ratos, após a administração de doses únicas em bólus IV, a conversão da AM em MDEA mostrou ser independente da concentração [58]. Trivier *et al.* (1986), usando microssomas humanos, tinham já documentado o papel do CYP3A4 na *N*-desetilação da AM ao seu metabolito *major*, MDEA [59]. No entanto, segundo um estudo realizado em microssomas humanos por Ohyama *et al.* (2000), além do CYP3A4 também o CYP2C8 se encontra envolvido significativamente na *N*-desetilação da AM. Adicionalmente foram também identificadas as contribuições do CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6, embora em menor extensão. Neste âmbito é também referida a existência de uma grande variabilidade inter-individual na contribuição destas isoformas, dependente quer da sua expressão quer da concentração de AM no fígado [60]. Elsherbiny *et al.* (2008) confirmaram a participação não só do CYP3A4 como também identificaram o CYP1A1 entre as isoenzimas mais eficientes na biotransformação da AM em MDEA [61]. Além destas, também o CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8 e CYP2C9 são descritas como isoenzimas participantes [61, 62].

Ha *et al.* (2001) referiram a ocorrência de hidroxilação do MDEA em *n*-3'-hidroxibutil-MDEA, sendo esta reação metabólica verificada em microssomas hepáticos isolados tanto de humanos quanto de ratos e coelhos [52, 63]. A investigação em coelhos acerca das enzimas responsáveis por estas reações de biotransformação propõe a participação não só do CYP3A4 e do CYP3A6 mas também de outros CYPs, como o CYP1A, CYP2C e CYP2D, na hidroxilação do composto [64].



#### 1.1.2.4. Excreção

Após sofrer um extenso metabolismo hepático [11, 29, 39], a AM e o seu principal metabolito MDEA são excretados essencialmente pela bÍlis [22, 25, 29, 34, 35, 39, 46] e, conseqüentemente, também através das fezes [10, 46], sofrendo pouca ou nenhuma excreção via renal [10, 11, 24, 25, 29, 34, 35, 39, 43]; ainda assim a cinética de eliminação da AM aproxima-se de um processo de primeira ordem [22]. O tempo de semi-vida de eliminação da AM é extremamente longo e variável [9, 16, 22], encontrando-se entre os 14-59 dias [16, 19]. Este pode mesmo exceder 60 dias após terapêutica oral de longa duração ou até 104 dias em doentes obesos [14]. A eliminação da AM é bifásica [24]. Desta forma, uma vez terminada a terapêutica, existe inicialmente uma fase de eliminação mais rápida que dura entre 1-10 dias e onde ocorre uma redução em 50% dos seus níveis plasmáticos [24, 51]; este fenómeno resulta da eliminação a partir de tecidos altamente perfundidos [24]. Esta fase é seguida de um período de eliminação terminal muito prolongado [51], cuja média ronda os 53 dias [24], sendo explicado este valor elevado pela libertação lenta do fármaco a partir dos tecidos ricos em lípidos [9, 12, 22, 46, 51]. O fármaco apresenta também uma clearance total reduzida que se encontra entre os 90-158 mL/h/kg após administração única por via IV [36].

## 1.2. Interações farmacológicas

O tratamento com múltiplos fármacos é uma prática comumente utilizada em muitos esquemas terapêuticos de forma a melhorar a eficácia dos medicamentos, reduzir a toxicidade, ou tratar morbidades coexistentes [66]. Este facto, adicionado à toma conjunta de medicamentos não sujeitos a receita médica, remédios caseiros ou produtos fitoterápicos pode conduzir a um acréscimo do potencial para interações farmacológicas clinicamente significativas [67, 68]. Considera-se que uma interação farmacológica é clinicamente significativa quando a atividade terapêutica e/ou a toxicidade de um fármaco é alterada de forma relevante por outro, sendo necessário o ajuste posológico da medicação ou a intervenção médica [69]. As interações farmacológicas têm sido relacionadas com um aumento de cerca de 3% nas taxas de admissão hospitalar e com um aumento no tempo de internamento hospitalar, bem como com uma subida considerável da morbidade e mortalidade [66, 70-72]. Uma revisão retrospectiva realizada por Goldberg *et al.* (1996) refere que o risco de interação aumenta de 13% em doentes que tomam dois fármacos para 82% em doentes polimedicados com sete ou mais fármacos [71]. Outras estimativas revelam uma incidência de interações farmacológicas que varia de 3-5% entre os doentes que tomam poucos fármacos até 20% entre os doentes que tomam concomitantemente cerca de 10-20 fármacos [67]. A ocorrência de interações farmacológicas pode acarretar algumas vantagens tais como o aumento da eficácia, a redução dos efeitos tóxicos ou o aumento da adesão ao tratamento devido a uma maior conveniência do esquema terapêutico. Por outro lado, e mais frequentemente, podem ser indesejáveis originando, por exemplo, a não adesão ao tratamento por parte do doente devido à adição de efeitos secundários quando os fármacos associados têm um perfil toxicológico similar [66, 73]. No entanto, apesar do potencial para a ocorrência de interações farmacológicas, os benefícios resultantes são geralmente superiores aos riscos, embora seja requerida uma monitorização mais apertada dos doentes [66, 72].

As interações farmacológicas podem ser classificadas em três tipos: farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas. As interações farmacêuticas são de natureza físico-química [66, 69, 74] e resultam de incompatibilidades entre fármacos, entre fármacos e embalagens farmacêuticas ou outros dispositivos, ou da perda de fármaco durante análises laboratoriais [69]. As interações farmacocinéticas, também referidas como interações ADME, ocorrem quando os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos são alterados por outros fármacos [55, 66, 67, 69, 70, 75]. Desta forma, a quantidade de fármaco que alcança o local de ação pode ser alterada e ocorrer uma modificação quer da duração de ação quer da magnitude do efeito farmacológico, preservando, contudo, a natureza da resposta farmacológica [66, 74]. Por último, nas interações farmacodinâmicas os efeitos farmacológicos ou bioquímicos de determinado fármaco são alterados pela presença de outro fármaco não sendo, no entanto, verificadas alterações na concentração dos fármacos tanto no plasma quanto nos fluidos tecidulares [55, 66, 69, 70, 75]. Este tipo de interação ocorre, sobretudo, com fármacos que atuam nos mesmos sistemas [76].

A detecção de interações farmacológicas é geralmente difícil, principalmente devido à existência de variabilidade considerável entre os doentes [75]. No entanto, existem algumas categorias de doentes que apresentam um maior risco para interações farmacológicas. Entre estas categorias encontram-se, por exemplo, os idosos, não só devido a uma maior sensibilidade aos efeitos farmacodinâmicos, como também à maior probabilidade de requererem polimedicação [68, 70]. Outros fatores relacionados com os próprios doentes que influenciam diretamente a ocorrência de interações farmacológicas são a quantidade e atividade de enzimas específicas envolvidas no metabolismo dos fármacos (por exemplo em resultado de polimorfismos genéticos), a presença de insuficiência hepática ou renal, a dieta, o peso corporal e a raça [55, 69]. Existem também fármacos que apresentam um risco mais elevado para participarem em interações farmacológicas, particularmente aqueles que apresentam uma margem terapêutica estreita ou aqueles que são indutores ou inibidores de enzimas importantes na biotransformação de fármacos. Propriedades relacionadas com os fármacos tais como a sua baixa biodisponibilidade ou a sua potência podem também condicionar a ocorrência de interações farmacológicas [55, 69, 70].

### 1.2.1. Interações documentadas envolvendo a amiodarona

A AM é um substrato conhecido do CYP2D6 [77], CYP3A4 [35, 53, 77] e da glicoproteína-P [77], e inibidor do CYP1A2 [23, 78, 79], CYP2C8 [80], CYP2C9 [23, 77-81], CYP2D6 [23, 77-79, 81], CYP3A4 [23, 77, 79, 81] e da glicoproteína-P [35, 53, 77], estando envolvida em múltiplas interações farmacológicas. Alguns estudos indicam um maior potencial de inibição da atividade de diversas isoformas do CYP pelo metabolito MDEA que pela AM, sendo sugerido que as interações farmacológicas verificadas com este fármaco estejam fortemente relacionadas com a atividade inibitória deste metabolito [60]. No entanto, embora seja muitas vezes descrito o envolvimento da AM em interações farmacológicas enquanto fármaco interatuante/precipitante, são muito escassos os estudos existentes na literatura que documentam o envolvimento da AM enquanto fármaco objeto dessas mesmas interações. Este facto pode ser constatado a partir das Tabelas 1 e 2 (Anexo I) que sumarizam, respetivamente, as interações documentadas envolvendo a AM, quer como fármaco interatuante, quer como fármaco objeto de interação.

## 1.3. Modelos experimentais para estudos de metabolismo

A avaliação da indução ou inibição das isoenzimas do CYP e a previsão de interações farmacológicas são considerações de grande importância não só no desenvolvimento de novos agentes candidatos a fármacos como também na seleção dos regimes farmacoterapêuticos mais adequados [82].

Durante os últimos anos foram desenvolvidos vários modelos *in vitro* e *ex vivo* para o estudo do metabolismo hepático de fármacos, pois o fígado é o principal órgão de metabolização [82-84]. Entre os vários modelos *in vitro* destacam-se as fatias de tecido hepático, os hepatócitos isolados ou em cultura, as linhas celulares hepáticas e as

preparações sub-celulares como os microssomas, as enzimas hepáticas e a fração S9 [85-87]. No entanto, apenas os modelos *in vitro* que envolvam células hepáticas humanas retêm a capacidade de expressar as vias metabólicas completas suscetíveis de ocorrerem *in vivo* [85-88]. Desta forma, são extremamente necessários sistemas celulares *in vitro* confiáveis e estáveis que mantenham as funções específicas do fígado importantes para o metabolismo [89]. Como os hepatócitos representam cerca de 70-80% da população hepática celular e expressam um grande número de sistemas enzimáticos que participam no metabolismo de xenobióticos, os hepatócitos primários humanos têm vindo a assumir-se como um modelo chave na avaliação *in vitro* do metabolismo de fármacos [84, 85]. Efetivamente, os hepatócitos primários isolados para além de constituírem um modelo *in vitro* ideal para o metabolismo de fármacos [82, 84, 90, 91], permitem avaliar também o potencial para a ocorrência de interações farmacológicas [92], sendo o modelo “*gold standard*” para os estudos metabólicos e toxicológicos [86, 87, 91, 93] e o mais aproximado ao fígado em condições *in vivo* [85, 94]. Contudo, a utilização dos hepatócitos primários humanos em estudos metabólicos parece ser limitada pela sua disponibilidade errática e escassa [82, 84, 87, 88, 90, 93, 95], pela fraca estabilidade das suas funções quando em cultura [84, 90], atividade de crescimento e tempo de vida limitados [87, 90-94], existência de alterações fenotípicas precoces e variáveis [84, 85, 87, 88, 90, 92, 93] e ausência de divisão celular em culturas primárias [92]. São também documentadas grandes variações entre populações de hepatócitos na atividade funcional [82, 84, 85, 90, 94, 96], tanto no que diz respeito aos níveis de expressão de isoenzimas CYP, quanto à magnitude da sua indução após tratamento com indutores [90]. Consequentemente, linhas celulares imortalizadas de hepatócitos, principalmente derivadas de tumores (células HepG2 e as células Huh-7) têm vindo a ser usadas em alternativa aos hepatócitos primários, possuindo, ainda assim, várias limitações [90, 97]. Em particular, os hepatócitos imortalizados não expressam ou expressam em níveis muito reduzidos uma série de enzimas específicas do fígado humano, tornando-as inadequadas enquanto representativas das células do parênquima hepático *in vivo* [90].

Recentemente foram desenvolvidas as células HepaRG que parecem ser muito promissoras enquanto modelo *in vitro* para avaliar a metabolização hepática de fármacos, quer pelo que diz respeito tanto às suas funções quanto à sua estabilidade fenotípica [84]. As células HepaRG são derivadas de um carcinoma hepatocelular humano [86, 90, 98-100]. Esta linha celular apresenta capacidade metabólica similar aos hepatócitos primários humanos e potencial de proliferação indefinido característico das células tumorais [92]. Esta é uma linha celular bipotente que se diferencia progressivamente em células tipo-hepatócito e células tipo-biliares, expressando funções altamente diferenciadas [5, 85, 88, 91, 93, 97, 101-103]. Segundo Andersson *et al.* (2010), quando diferenciadas, a linha celular apresenta uma expressão estável das proteínas chave no metabolismo de fármacos e nas funções específicas do fígado por mais de 6 meses [84]. As células HepaRG expressam várias funções hepáticas tal como as principais isoenzimas do sistema CYP: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2E [83, 86, 87, 91, 93, 99], CYP2C19 [91] e CYP3A4 [83, 87, 91, 93, 99, 104]; enzimas da fase II do

metabolismo [82, 83, 85-89, 91-93, 97]; transportadores de influxo e efluxo [82-84, 86-89, 92, 93, 95], transportadores apicais e canaliculares ABC [86]; e todos os recetores nucleares [82, 92], em níveis comparáveis aos existentes nos hepatócitos primários humanos [82, 86, 89, 94, 100]. Desta forma, estas células constituem a primeira linha celular de hepatoma humano que expressa altos níveis das isoenzimas do CYP [90]. Cerca de 85% dos genes expressos constitutivamente nos hepatócitos humanos primários são também expressos nas células HepaRG [88]. Assim, quando estas células atingem uma morfologia diferenciada tipo-hepatócito retêm um conjunto único de enzimas metabolizadoras em níveis comparáveis aos dos hepatócitos humanos normais em culturas primárias [90]. As células HepaRG apresentam, desta forma, uma capacidade metabólica que reflete o observado em hepatócitos humanos em culturas primárias [82], representando hoje uma alternativa aos hepatócitos primários humanos de grande interesse, quer no que respeita à avaliação *in vitro* do metabolismo de fármacos [82, 84, 86, 88, 90, 91, 99, 101], quer no que se refere a estudos toxicológicos [82, 88, 90, 91, 98].

## 2. Objetivos

O tratamento com múltiplos fármacos é uma prática comumente utilizada em vários esquemas terapêuticos. Assim, perante a escassez de estudos existentes na literatura que documentem o envolvimento da AM enquanto fármaco alvo de interações farmacológicas, o objetivo principal do presente trabalho de investigação consistiu no desenvolvimento e aplicação de metodologias experimentais capazes de virem a ser utilizadas de forma generalizada em programas de *screening* e de avaliação *in vitro* do potencial de interferência de fármacos convencionais no metabolismo da AM.

Concretamente, os objetivos parcelares traçados ao delinear o trabalho conducente a esta componente de investigação consistiram:

- No desenvolvimento e validação de uma técnica analítica para quantificação de AM e MDEA no lisado de células HepaRG;
- Na avaliação da citotoxicidade celular para a AM, MDEA e todos os fármacos selecionados como exemplos para os estudos metabólicos (rifampicina, fenitoína, cimetidina, varfarina e verapamil);
- Na realização de estudos metabólicos de indução e de inibição com o intuito de demonstrar a aplicação da técnica analítica e dos procedimentos experimentais desenvolvidos na avaliação do potencial de interação metabólica de fármacos convencionais com a AM.

## 3. Material e Métodos

### 3.1. Reagentes e químicos

O meio de William's E, o soro fetal bovino, o hemissucinato de hidrocortisona, a insulina, o 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio (MTT), a tripsina e o dimetil

sulfóxido (DMSO), usados nos procedimentos de cultura celular, foram adquiridos à Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA). A AM e o tamoxifeno (TAM), usado como padrão interno (PI), foram comprados à Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA) e a MDEA foi fornecida pela Sanofi-Aventis (Paris, França). A cimetidina, o verapamil, a rifampicina, a varfarina e a fenitoína foram também comprados à Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA). O metanol e o acetonitrilo [grau de HPLC (*High-performance liquid chromatography*)] foram comprados à Fisher Chemical (Leicestershire, Reino Unido). A água ultra-pura (grau de HPLC, >18 MΩ; *home-made*) foi preparada por meio de um aparelho de água Milli-Q da Millipore (Milford, MA, EUA). Todos os outros compostos e reagentes são de grau analítico: fosfato de sódio monobásico (Sigma-Aldrich GmbH; Seelze, Alemanha), fosfato de sódio dibásico anidro (Sigma-Aldrich; St. Louis, MO, EUA), dihidrogenofosfato de sódio dihidratado; (Fluka Chemie Buchs, Suíça), *n*-hexano Labsolve (Reading, Inglaterra) e ácido fórmico 98-100% (Merck KGaA; Darmstadt, Alemanha).

## 3.2. Desenvolvimento e validação da técnica para a quantificação de amiodarona e *N*-monodesetilamiodarona em células HepaRG

### 3.2.1. Cultura de células

As células HepaRG, provenientes da Invitrogen, foram semeadas no meio William's E suplementado com 10% de soro fetal bovino, 5 µg/ml de insulina,  $5 \times 10^{-5}$  M de hemissucinato de hidrocortisona, 100 unidades/mL de penicilina e 100 µg/ml de estreptomicina (meio de crescimento), e replicadas para frascos, onde cresceram até à confluência. Às células HepaRG já confluentes em frascos de 150 cm<sup>2</sup> foi removido o meio de cultura e foram lavadas de imediato com duas vezes 30 mL de tampão fosfato salino (PBS). Posteriormente foram adicionados 10 mL de PBS e foi usado um *scraper* para permitir a remoção das células. Todo o volume foi recolhido para um tubo de Falcon e levado ao homogeneizador Ultra-Turrax® durante 10 minutos. As células foram centrifugadas a 4000 rpm durante 1 minuto para se obter o *pellet* do lisado celular e o PBS foi substituído por meio William's E suplementado com 5 µg/ml de insulina,  $5 \times 10^{-5}$  M de hemissucinato de hidrocortisona e 100 unidades/mL de penicilina e 100 µg/ml de estreptomicina. O *pellet* do lisado celular foi diariamente homogeneizado durante 10 minutos usando o Ultra-Turrax®. O lisado de células HepaRG em meio William's E suplementado foi utilizado como matriz branca no processo de desenvolvimento e validação da técnica analítica.

### 3.2.2. Soluções *stock*, padrões de calibração e amostras de controlo de qualidade

As soluções *stock* de AM, MDEA e TAM (PI) foram preparadas individualmente na concentração de 1 mg/mL dissolvendo quantidades apropriadas de cada composto em metanol. As soluções *stock* de AM e MDEA foram diluídas com metanol de forma a obter uma solução intermédia de 100 µg/mL. As soluções *stock* e as soluções intermédias foram

posteriormente usadas para a preparação de sete soluções de fortificação combinadas com as concentrações finais de 0,25; 0,5; 1; 3; 12; 40 e 100 µg/mL de AM e MDEA. Um volume apropriado destas soluções de fortificação foi adicionado a alíquotas (200 µL) de matriz branca de lisado de células HepaRG de forma a preparar os padrões de calibração de AM e de MDEA em sete concentrações diferentes: 0,025; 0,05; 0,1; 0,3; 1; 2; 4 e 10 µg/mL. Uma alíquota da solução *stock* de PI foi diluída diariamente com água/metanol (60:40, v/v) de forma a obter-se uma solução de trabalho a 50 µg/mL. Todas as soluções estiveram protegidas da luz e foram armazenadas a aproximadamente 4°C durante um mês, com exceção da solução de trabalho de PI (preparada diariamente). As amostras de controlo de qualidade (CQ) foram preparadas independentemente na mesma matriz (lisado de células HepaRG), em três níveis de concentração, representativos da gama inferior (CQ<sub>1</sub>), média (CQ<sub>2</sub>) e superior (CQ<sub>3</sub>) da curva de calibração. Alíquotas de 200 µL do branco de lisado celular foram apropriadamente fortificadas para alcançar concentrações de 0,075 µg/mL no CQ<sub>1</sub>; 5 µg/mL no CQ<sub>2</sub> e 9 µg/mL no CQ<sub>3</sub>, para ambos os analitos (AM e MDEA).

### 3.2.3. Preparação das amostras e procedimento de extração

O procedimento de extração foi previamente otimizado e as condições finais são as que se seguem. A cada alíquota (200 µL) de amostra de lisado celular foram adicionados 20 µL de solução de trabalho de PI (50 µg/mL); de seguida foram adicionados 300 µL de acetonitrilo, 100 µL de tampão fosfato pH=8 e 500 µL de *n*-hexano (usado como solvente de extração líquido-líquido). A mistura foi levada ao vórtex durante 1 minuto e centrifugada a 17000 rpm durante 2 minutos a 4°C. Posteriormente foram transferidos aproximadamente 300 µL da camada orgânica superior (*n*-hexano) para um tubo de vidro; a amostra foi re-extraída por mais duas vezes com *n*-hexano (500 µL de cada vez) e centrifugada nas condições referidas anteriormente. Em cada uma das duas extrações foi removido um volume de 500 µL da camada orgânica superior (*n*-hexano) para o mesmo tubo de vidro. O extrato orgânico global (1300 µL) foi evaporado até *secura* sob uma corrente de azoto a 60°C. O resíduo seco foi depois reconstituído com 100 µL de uma mistura de água/metanol/acetonitrilo (45:5:50, v/v/v) e levado ao vórtex durante aproximadamente 1 minuto. No final, foi injetada no sistema de HPLC uma alíquota (20 µL) do extrato reconstituído para análise da AM e MDEA.

### 3.2.4. Aparelho e condições cromatográficas

A análise cromatográfica foi realizada usando um sistema de HPLC (*Agilent 1260 Infinity Quaternary LC System*) equipado com um detetor de fotodiodos (*Agilent 1260 Infinity; G1315D DAD VL*). Todas as partes instrumentais foram automaticamente controladas pelo *software Agilent ChemStation*.

A separação cromatográfica da AM, MDEA e PI foi alcançada em menos de 5 minutos, à temperatura ambiente, usando eluição isocrática com uma fase móvel de tampão fosfato (50 mM) com 0,1% de ácido fórmico (pH 3,1)/metanol/acetonitrilo (45:5:50, v/v/v), a um fluxo de 1,2 mL/min, numa coluna de fase reversa LiChroCART® Purospher Star-C<sub>18</sub> (55 mm x 4

mm; 3 µm de tamanho de partícula), fornecida pela Merck KGaA (Darmstadt, Alemanha). A fase móvel foi filtrada através de um filtro de 0,45 µm e degaseificada durante 15 minutos num banho de ultrassons antes de ser usada. O volume de injeção foi de 20 µL e o comprimento de onda selecionado foi 240 nm para a deteção de todos os compostos (AM, MDEA e PI).

### 3.2.5. Validação do método

A validação de um método bioanalítico inclui todos os procedimentos que demonstrem que um método em particular usado para a quantificação de um analito numa determinada matriz é fiável e reprodutível para a utilização pretendida [105, 106]. O método descrito foi validado de acordo com as recomendações publicadas nos últimos anos relativas à validação de métodos bioanalíticos e considerando os critérios de aceitação propostos para os parâmetros de validação: seletividade, linearidade, sensibilidade, precisão e exatidão e recuperação [105-107].

O método analítico deve ser capaz de diferenciar e quantificar o(s) analito(s) de interesse e o PI na presença de componentes endógenos da matriz ou de outros constituintes da amostra [105, 106]. A seletividade foi avaliada através da comparação de cromatogramas obtidos após a análise de brancos de lisado de células HepaRG de forma a investigar o potencial de interferência cromatográfica de compostos endógenos (efeitos da matriz) aos tempos de retenção da AM, da MDEA e do PI. Foi também avaliada a seletividade para todos os fármacos usados nos estudos metabólicos na sua concentração mais elevada.

A linearidade do método analítico foi avaliada na gama de concentrações de 0,025-10 µg/mL para a AM e a MDEA. Para isso, as curvas de calibração foram preparadas em 5 dias diferentes ( $n=5$ ) usando padrões de calibração preparados em matriz branca fortificada em sete concentrações diferentes conhecidas dos analitos. As curvas de calibração foram traçadas mediante representação gráfica das razões da área dos picos (analito/PI) *versus* as concentrações respetivas. Os dados foram submetidos à análise de regressão linear ponderada usando  $1/x^2$  como fator de ponderação para os dois analitos (AM e MDEA). A escolha deste fator de ponderação deveu-se ao melhor ajuste por ele produzido para a razão área dos picos *versus* concentração.

O limite de quantificação (LOQ) para a AM e a MDEA, definido como a menor concentração da curva de calibração que pode ser determinada com precisão e exatidão intra e interdia aceitável foi avaliado, respetivamente, considerando a percentagem de coeficiente de variação (CV%) e a percentagem de desvio do valor nominal (% *bias*). O LOQ foi avaliado através de amostras preparadas em replicado ( $n=5$ ).

A exatidão de um método analítico descreve a proximidade do valor obtido pelo método com a concentração nominal de analito, enquanto a precisão descreve a proximidade das quantificações individuais repetidas de um analito [105, 106]. A precisão e exatidão intra e interdia foram avaliados usando amostras de CQ analisadas em replicado ( $n=5$ ) a três níveis de concentração (CQ<sub>1</sub>, CQ<sub>2</sub> e CQ<sub>3</sub>), representativas da gama de calibração. As concentrações

testadas foram de 0,075, 5 e 9 µg/mL para a AM e a MDEA. O critério de aceitação para a precisão intra e interdia (expresso em %CV) foi um CV não superior a 15% (ou 20% no LOQ) e para exatidão (expresso em %bias) um valor de bias de ± 15% (ou ± 20% no LOQ) [105, 106].

A recuperação de analito num ensaio é o resultado analítico obtido a partir de uma quantidade de analito adicionada e extraída de uma matriz biológica, comparado com a resposta obtida para a concentração real do padrão autêntico puro [105]. A recuperação dos analitos (AM e MDEA) a partir das amostras de lisado de células HepaRG, submetidas aos procedimentos de pré-tratamento anteriormente descritos no ponto 3.2.3, foi determinada usando as amostras de CQ a três níveis de concentração (CQ<sub>1</sub>, CQ<sub>2</sub> e CQ<sub>3</sub>) e analisadas em replicado (n=5). A recuperação dos analitos foi calculada através da comparação entre a razão da área do pico do analito nas amostras de CQ extraídas e nas soluções equivalentes não extraídas. A recuperação do PI foi também estudada na concentração usada na análise das amostras.

### 3.3. Análise da viabilidade celular (Ensaio de citotoxicidade - Teste do MTT)

A redução do MTT é um método colorimétrico rápido, frequentemente usado para avaliar a proliferação celular e a citotoxicidade *in vitro* [108]. A quantidade de células viáveis pode ser estimada através da leitura espectrofotométrica [109]. O ensaio depende do número de células viáveis presentes, bem como da atividade mitocondrial celular. Neste ensaio, o MTT é acumulado pelas células por endocitose e a redução do anel tetrazólico do sal resulta na formação de cristais de formazano, de cor azul, que se acumulam em compartimentos endossomais e/ou lisossomais, sendo depois transportados para fora das células por endocitose. Esta redução ocorre por meio da enzima mitocondrial succinato-desidrogenase, existente no interior das células viáveis. A quantidade de formazano produzida é proporcional ao número de células viáveis presentes e que apresentam uma respiração celular ativa, ou seja, quanto maior for a absorvância detetada no espectrofotómetro, maior a quantidade de células vivas. Sendo a endocitose um mecanismo fundamental das células vivas, o ensaio do MTT tem sido usado frequentemente como ensaio de viabilidade celular [109-111].

Desta forma, a viabilidade celular foi estudada através da quantificação da redução do MTT de acordo com o procedimento descrito por Freshney [112]. As células foram semeadas em placas para cultura celular de 96 poços (1 × 10<sup>4</sup> células/poço) no meio de crescimento. Após 24 horas de aderência, as células foram tratadas com três concentrações de cada um dos fármacos a analisar (Tabela 1) e incubadas durante 72 horas, a 37°C e numa atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>. Para a AM e a MDEA, as concentrações testadas foram de 0,01; 0,1; 1; 10; 15; 30; 40; 50 e 100 µM e 0,01; 0,05; 0,1; 0,5; 1; 5; 10; 20 e 50 µM, respetivamente. As células não tratadas foram usadas como controlos e foram também considerados brancos.

Após o período de incubação, o meio foi removido e foram usados 200 µL de PBS para lavar as células. Posteriormente adicionaram-se 100 µL da solução de MTT (1 mg/mL) preparada em meio William's E (sem soro fetal bovino, antibióticos, insulina e hemissucinato

de hidrocortisona) e procedeu-se à incubação durante 3 horas, nas condições anteriormente referidas. O meio contendo MTT foi depois removido, os cristais de formazano dissolvidos com 200  $\mu$ L de DMSO e, após o conteúdo ser transferido para uma placa de leitura, a absorvância foi medida a 570 nm, usando um leitor de microplacas Anthos 2020 (Alfagene). Os valores da viabilidade celular foram expressos em percentagem relativamente à absorvância determinada nas células usadas como controlo.

Tabela 1 - Gama terapêutica e concentrações estudadas para os fármacos selecionados.

Fármaco	Gama Terapêutica ( $\mu$ M)	Concentrações estudadas ( $\mu$ M)
Fenitoína	39,6-79,3	40
		80
		160
Verapamil	0,330-1,320	0,5
		1
		3
		4
Rifampicina	3,645-8,506	8
		16
		2
Varfarina	1,622-4,865	4
		8
		1,5
Cimetidina	1,419-3,462	3
		6

### 3.4. Estudos metabólicos

As células HepaRG foram semeadas em frascos de 150  $\text{cm}^2$  com meio de crescimento e mantidas nestas condições durante cerca de 15 dias. Posteriormente, as células foram mantidas no mesmo meio suplementado com 2% de DMSO (meio de diferenciação) durante cerca de 15 dias. Em ambos os casos, os meios foram renovados a cada 3 dias. As células diferenciadas foram então usadas para os estudos metabólicos de indução e inibição. Para estes estudos, foram utilizadas três concentrações diferentes de cada um dos fármacos selecionados (Tabela 1) e uma concentração de AM de 2  $\mu$ M.

#### 3.4.1. Estudos de indução metabólica

As células HepaRG foram tripsinizadas, semeadas em alta densidade (450000 células/ $\text{cm}^2$ ) em caixas de cultura celular de 48 poços e deixadas a aderir durante um período de 72 horas. Durante este período de tempo as células foram mantidas no meio anteriormente referido mas, neste caso, não suplementado com 2% de DMSO (meio de crescimento). Ao final das 72 horas, o meio foi removido, realizada uma lavagem com 500  $\mu$ L de PBS e adicionados 200  $\mu$ L de meio de crescimento, sem soro fetal bovino, fortificado em três concentrações distintas para a rifampicina (4, 8 e 16  $\mu$ M) e para a fenitoína (40, 80 e 160  $\mu$ M). Nos controlos foi mantida a percentagem do veículo dos fármacos (DMSO; 0,25%). A renovação do meio,

fortificado com os fármacos e com DMSO (no caso dos controlos), foi efetuada diariamente durante um período de 3 dias. No final das 72 horas, o meio foi removido, realizada uma lavagem com 500 µL de PBS e procedeu-se à incubação, em cada poço, da AM a 2 µM. Após 12 horas de incubação foram adicionados 300 µL de acetonitrilo frio a cada poço, com o intuito de lisar as células e parar a metabolização da AM. O acetonitrilo foi deixado atuar durante cerca de 10 minutos e o volume total de cada poço foi recolhido para um *ependorf*, devidamente identificado, o qual foi congelado a -20°C até à análise da amostra.

### 3.4.2. Estudos de inibição metabólica

As células HepaRG foram tripsinizadas e semeadas em alta densidade (450000 células/cm<sup>2</sup>) em caixas de cultura celular de 48 poços e deixadas aderir durante um período de 12 horas. Durante este período de tempo as células foram mantidas no meio de diferenciação. No final das 12 horas o meio foi removido, realizada uma lavagem com 500 µL de PBS e adicionados 200 µL de meio de crescimento, sem soro fetal bovino, fortificado a 2 µM em AM e com os fármacos a estudar em três concentrações distintas para a fenitoína (40, 80 e 160 µM), o verapamil (1, 3 e 6 µM), a rifampicina (4, 8 e 16 µM), a varfarina (2, 4 e 8 µM) e a cimetidina (1,5; 3 e 6 µM). Nos controlos foi mantida a percentagem de veículo dos fármacos (DMSO; 0,26%).

Após 12 horas de incubação foram adicionados 300 µL de acetonitrilo frio a cada poço com o intuito de lisar as células e parar a metabolização da AM. O acetonitrilo foi deixado atuar durante cerca de 10 minutos e o volume total de cada poço foi recolhido para um *ependorf*, devidamente identificado, o qual foi congelado a -20°C até a amostra ser analisada.

## 4. Resultados

As células HepaRG são uma linha celular bipotente que se diferencia progressivamente em células tipo-hepatócito, expressando funções altamente diferenciadas, e células tipo-biliares [5, 85, 88, 91, 93, 97, 101-103], quando tratadas com DMSO [99], sem perderem a capacidade de crescimento indefinido das células diferenciadas [88]. Estas células exibem a propriedade única de extensa diferenciação *in vitro* após duas semanas de confluência, expressando várias funções dos hepatócitos maduros [82, 88, 90]. Para a maior parte dos genes metabolizadores, os níveis de expressão estão associados à presença de DMSO [104], sendo que a expressão das isoenzimas do CYP diminui com a remoção do DMSO do meio mas tanto os transportadores quanto os fatores hepáticos específicos permanecem inalterados. Desta forma, é sugerido um duplo efeito do DMSO nas células afetando não só a sua diferenciação como também a expressão genética nas células diferenciadas [99].

Na Figura 2 podem ser observadas células HepaRG não diferenciadas e células HepaRG após diferenciação em meio contendo 2% de DMSO.

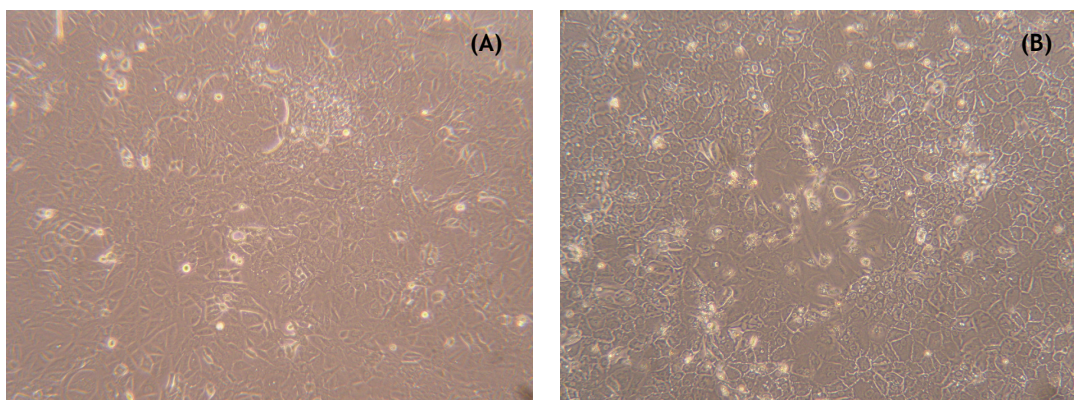


Figura 2 - Células HepaRG não diferenciadas (A) e células HepaRG após diferenciação em meio contendo 2% de DMSO (B).

Seguidamente são apresentados os resultados obtidos relativos ao desenvolvimento e validação da técnica para quantificação de AM e MDEA em células HepaRG, à análise de viabilidade celular e aos ensaios metabólicos.

#### **4.1. Desenvolvimento e validação da técnica para a quantificação de amiodarona e *N*-monodesetilamiodarona em células HepaRG**

A separação cromatográfica do PI e dos analitos de interesse (AM e MDEA), em amostras de lisado de células HepaRG, foi alcançada com sucesso usando o procedimento de extração líquido-líquido e as condições cromatográficas já descritas. Perante estas condições analíticas, o último composto a eluir foi a AM, com um tempo de retenção de aproximadamente 4 minutos, e a ordem de eluição foi a seguinte: PI, MDEA e AM [Figura 3 (B) e (C)]. Na Figura 3 são apresentados os cromatogramas característicos dos extratos de amostras brancas e de amostras fortificadas de lisado celular. A ausência de resposta nas amostras brancas de lisado celular aos tempos de retenção do PI e dos analitos foi demonstrada a 240 nm. Da mesma forma, nenhum dos fármacos usados nos estudos metabólicos apresentou resposta cromatográfica aos tempos de retenção do PI e dos compostos a quantificar com esta técnica analítica (AM e MDEA).

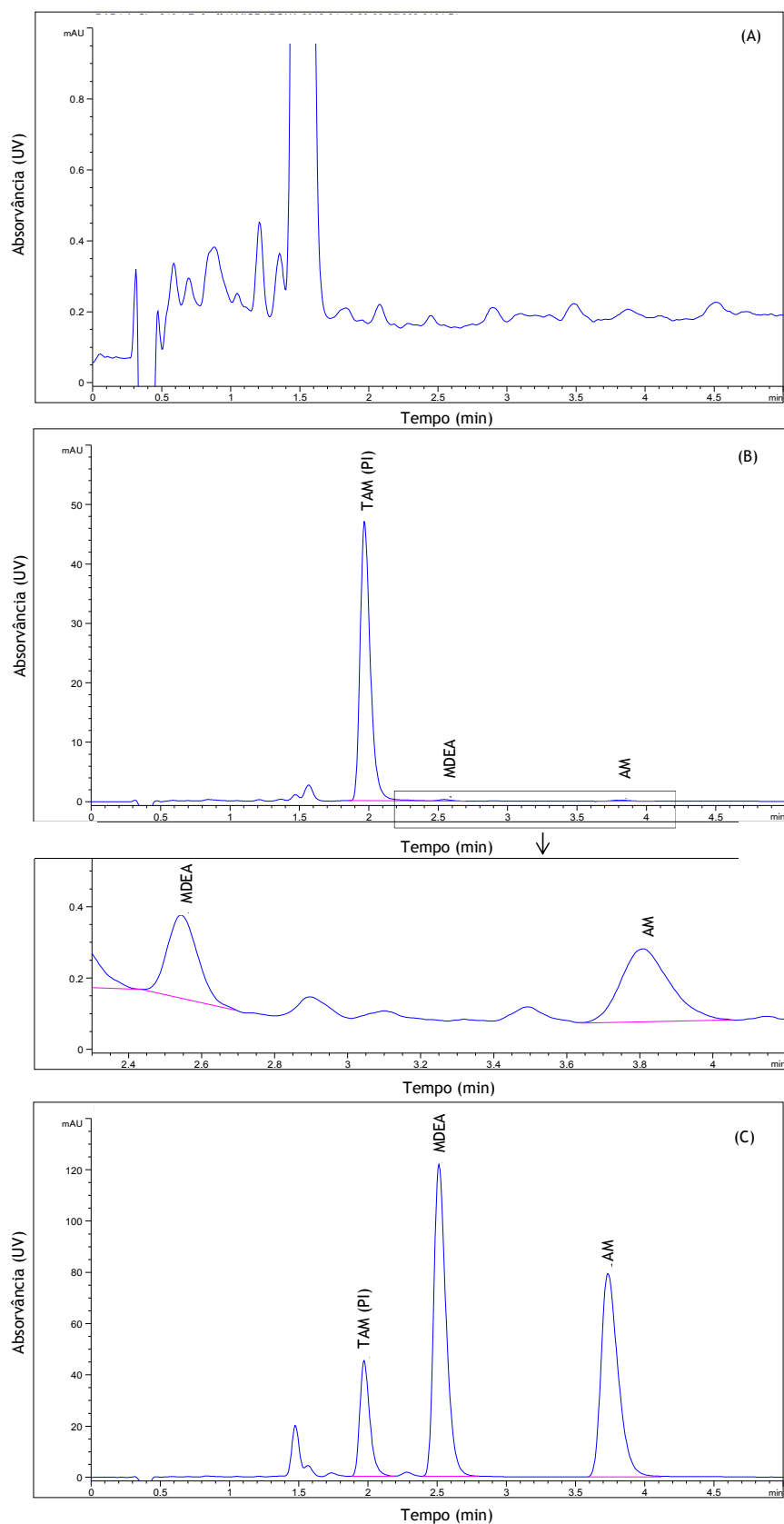


Figura 3 - Cromatogramas representativos de extratos de lisado de células HepaRG: (A) branco; (B) fortificado com TAM (PI) [tamoxifeno; padrão interno (5 µg/mL)], AM [amiodarona (0,025 µg/mL)] e MDEA [*N*-monodesetilamiodarona (0,025 µg/mL)]; e (C) fortificado com PI (5 µg/mL), AM (10 µg/mL) e MDEA (10 µg/mL).

As curvas de calibração obtidas na matriz de lisado de células HepaRG ao longo de 5 dias ( $n=5$ ) demonstram linearidade na gama de concentrações de 0,025-10  $\mu\text{g/mL}$  para a AM e a MDEA. As equações e o coeficiente de regressão ( $r^2$ ) das curvas médias de calibração obtidas são apresentados na Tabela 2. Os resultados obtidos apresentam uma boa linearidade ( $r^2 \geq 0,9974$ ) para as razões das áreas dos picos (analito/PI) *versus* concentração.

Tabela 2 - Parâmetros da curva de calibração para a AM e a MDEA em matriz de lisado de células HepaRG ( $n=5$ ).

Lisado de células HepaRG	Padrões de calibração ( $\mu\text{g/mL}$ )	Declive (b)	Interceção (a)	$r^2$
MDEA	0,025; 0,05; 0,1; 0,3; 1, 2, 4; 10	0,00030	-0,00098	0,9983
AM	0,025; 0,05; 0,1; 0,3; 1; 2; 4; 10	0,00028	0,00055	0,9974

<sup>a</sup> Equação para a curva de calibração:  $y = bx + a$ , onde  $x$  é a concentração de analito, expressa em  $\mu\text{g/mL}$ , e  $y$  é a razão das áreas dos picos (analito/PI) expressa em unidades de área arbitrárias;  $r^2$ , coeficiente de regressão.

O LOQ do método foi estabelecido em 0,025  $\mu\text{g/mL}$  para a MDEA e para a AM, pois esta é a concentração mais baixa da gama de calibração considerada e quantificada intra e interdia ( $n=5$ ), com precisão e exatidão aceitáveis (Tabela 3).

Tabela 3 - Precisão (%CV) e exatidão (%bias) para a quantificação de *N*-monodesetilamiodarona (MDEA) e amiodarona (AM) na matriz de lisado de células HepaRG nas concentrações do LOQ ( $n=5$ ).

Matriz/analito	$C_{\text{nominal}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	Precisão (%CV)	Exatidão (%bias)
Interdia			
MDEA	0,025	4,85	0,48
AM	0,025	2,79	4,26
Intradia			
MDEA	0,025	5,99	0,78
AM	0,025	3,85	-1,46

$C_{\text{nominal}}$ , concentração nominal

Os resultados da precisão e exatidão do método analítico obtidos intra e interdia com a análise de amostras de CQ preparadas em lisado de células HepaRG são resumidos na Tabela 4. Atendendo à globalidade dos dados analíticos obtidos, intra e interdia, o valor do CV não excedeu 5,15% e o *bias* variou entre -5,60 e 1,74%. Estes resultados permitem concluir que a técnica desenvolvida é precisa e exata para a determinação quantitativa da MDEA e da AM em lisado de células HepaRG, pois os limites aceitáveis para estes parâmetros são cumpridos.

Tabela 4 - Precisão (%CV) e exatidão (%bias) para a quantificação de N-monodesetilamiodarona (MDEA) e amiodarona (AM) na matriz de lisado de células HepaRG em concentrações representativas da gama de calibração (CQ<sub>1</sub> CQ<sub>2</sub> CQ<sub>3</sub>), n=5.

Matriz/analito	C <sub>nominal</sub> (µg/mL)	Precisão (%CV)	Exatidão (%bias)
Interdia			
MDEA	0,075	2,95	-2,49
	5	3,85	-0,78
	9	1,84	-1,00
AM	0,075	3,23	1,74
	5	2,46	-4,62
	9	3,25	-5,60
Intradia			
MDEA	0,075	1,78	-1,98
	5	0,39	0,11
	9	3,22	-0,73
AM	0,075	3,63	-0,52
	5	1,96	-3,92
	9	5,15	-4,70

C<sub>nominal</sub>, concentração nominal

A recuperação da MDEA e da AM a partir da matriz de lisado de células HepaRG foi estimada e os resultados obtidos apresentam-se na Tabela 5. A recuperação obtida para o PI foi de 78,2% com uma precisão aceitável (CV=4,22%). A análise dos dados revela que a recuperação média dos analitos é consistente na gama de concentrações considerada.

Tabela 5 - Recuperação (%) da N-monodesetilamiodarona (MDEA) e amiodarona (AM) a partir da matriz de lisado de células HepaRG em concentrações representativas da gama de calibração (CQ<sub>1</sub> CQ<sub>2</sub> e CQ<sub>3</sub>), n=5.

Matriz/analito	C <sub>nominal</sub> (µg/mL)	Recuperação (%)	
		Média ± DP (n=5)	CV (%)
MDEA	0,075	67,79 ± 5,81	8,56
	5	70,51 ± 0,74	1,05
	9	71,26 ± 2,73	3,84
AM	0,075	77,70 ± 8,39	10,80
	5	68,55 ± 0,99	1,44
	9	68,79 ± 3,84	5,58

C<sub>nominal</sub>, concentração nominal; DP, desvio padrão.

## 4.2. Análise da viabilidade celular (Ensaio de citotoxicidade - Teste do MTT)

Os resultados que se seguem dizem respeito ao estudo da viabilidade celular. Desta forma, a Figura 4 (A) e 4 (B) diz respeito à AM e à MDEA, respetivamente, incubadas durante um período de 72 horas. O IC50 (concentração para a qual 50% das células HepaRG se encontram não viáveis) estimado para a AM foi de 18,53  $\mu\text{M}$  e para a MDEA de 19,05  $\mu\text{M}$ .

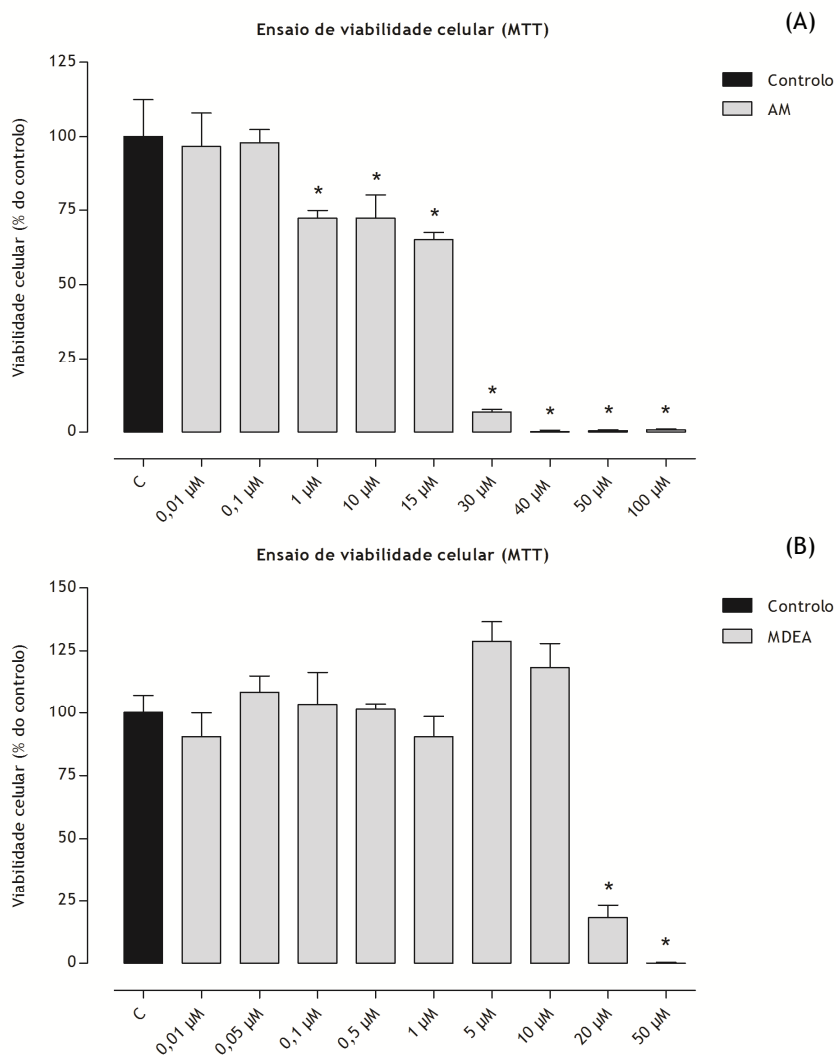


Figura 4 - Citotoxicidade da AM (A) e da MDEA (B) em células HepaRG após 72 horas de incubação. As barras representam a média e as linhas representam o erro padrão da média. \*Indica diferenças significativas entre o controlo (C) e as amostras ( $p < 0,05$ , ANOVA,  $n=6$ ).

Por sua vez, os resultados apresentados na Figura 5 são referentes ao ensaio de viabilidade celular relativos à rifampicina, fenitoína, verapamil (A) e à cimetidina e varfarina (B), nas concentrações usadas nos estudos metabólicos. Estes fármacos foram também incubados durante um período de 72 horas.

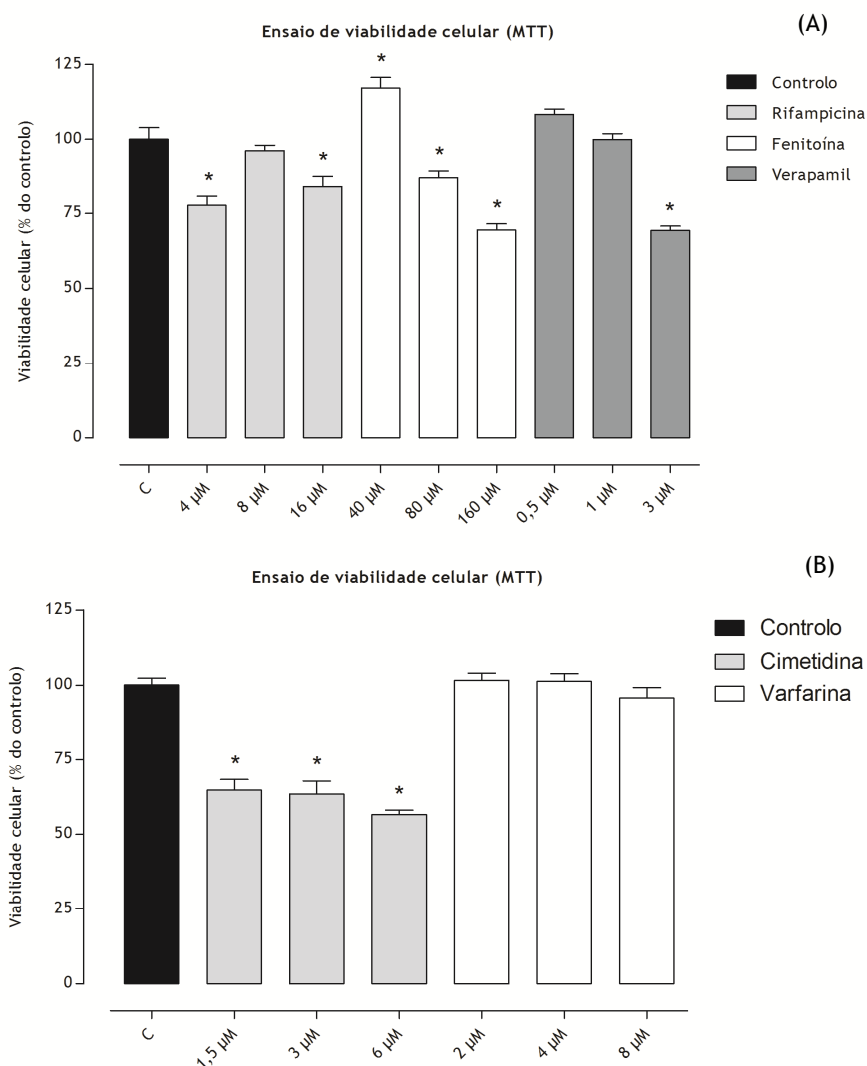


Figura 5 - Citotoxicidade da rifampicina, fenitoína e verapamil (A) e cimetidina e varfarina (B) em células HepaRG após 72 horas de incubação. As barras representam a média e as linhas representam o erro padrão da média. \*Indica diferenças significativas entre o controlo (C) e as amostras ( $p < 0,05$ , ANOVA,  $n=6$ ).

### 4.3. Estudos metabólicos

Nesta secção são apresentados os resultados obtidos para os estudos metabólicos de indução (Figura 6) e inibição metabólica (Figura 7) para os diferentes fármacos estudados. Pode verificar-se que o método desenvolvido foi aplicado com sucesso aos estudos de interação fármaco-fármaco.

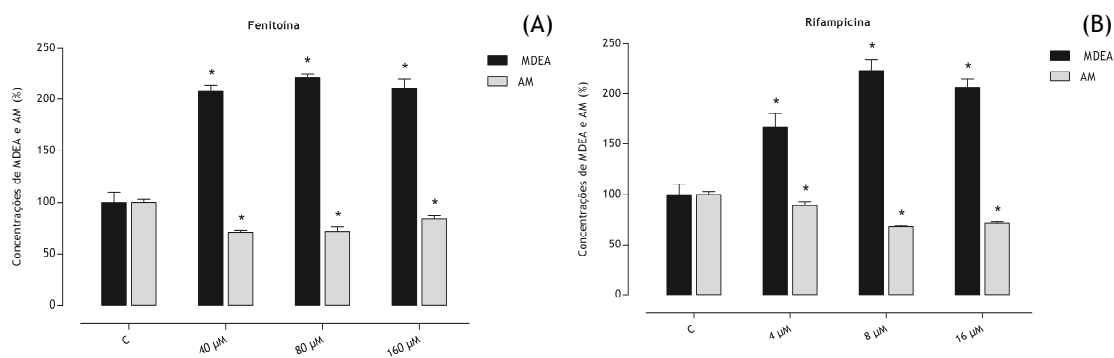


Figura 6 - Concentrações da AM e de MDEA obtidas após 12 horas de incubação com a AM, nas células HepaRG pré-incubadas durante 72 horas com a fenitoína (A) e a rifampicina (B). As barras representam a média e as linhas representam o erro padrão da média. \*Indica diferenças significativas entre o controlo (C) e as amostras ( $p < 0,05$ , ANOVA,  $n = 6$ ).

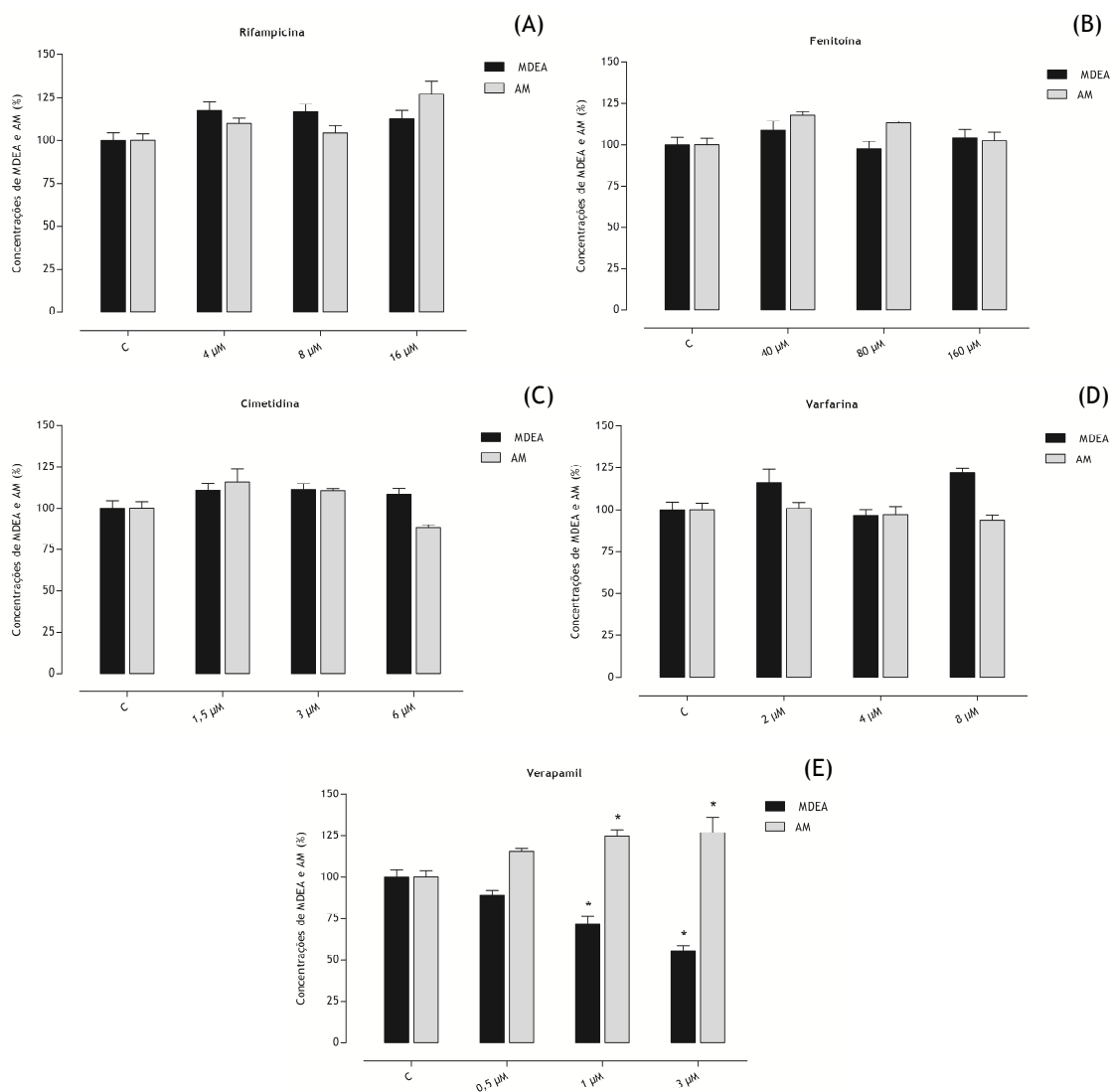


Figura 7 - Concentrações da AM e de MDEA obtidas nas células HepaRG após a incubação concomitante de AM e dos fármacos avaliados [(A) rifampicina, (B) fenitoína, (C) cimetidina, (D) varfarina e (E) verapamil], durante um período de 12 horas. As barras representam a média e as linhas representam o erro padrão da média. \*Indica diferenças significativas entre o controlo (C) e as amostras ( $p < 0,05$ ; ANOVA,  $n = 6$ ).

Na Figura 8 é apresentado um cromatograma representativo da análise de uma amostra real obtida após incubação da AM ( $2 \mu\text{M}$ ), durante um período de 12 horas, em células HepaRG pré-incubadas com  $160 \mu\text{M}$  de fenitoína, durante 72 horas (estudo de indução metabólica).

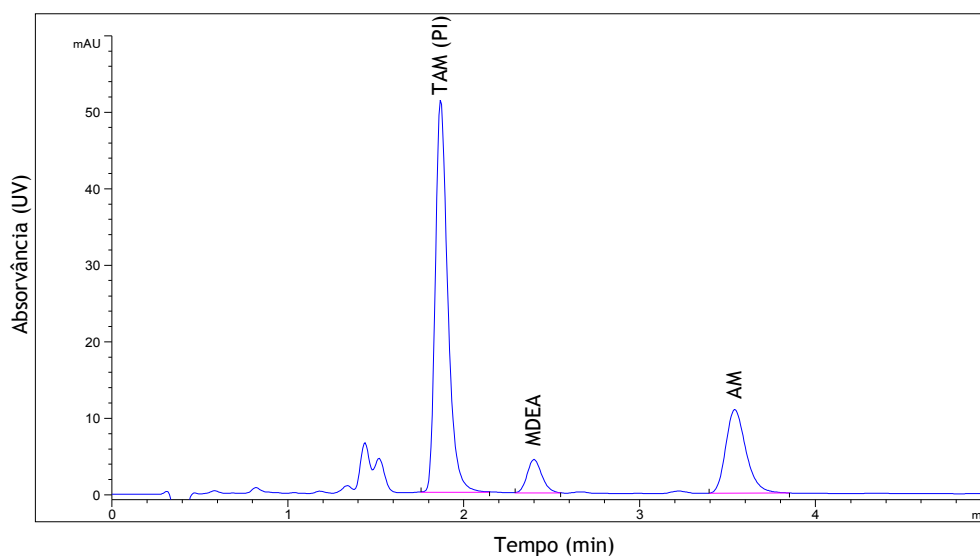


Figura 8 - Cromatograma representativo da análise de uma amostra real de lisado de células HepaRG obtida após incubação da AM [amiodarona ( $2 \mu\text{M}$ )] durante um período de 12 horas, após prévia incubação com a fenitoína na concentração de  $160 \mu\text{M}$  durante 72 horas (estudo de indução metabólica). TAM (PI) (tamoxifeno; padrão interno), MDEA (*N*-monodesetilamiodarona).

## 5. Discussão

Com o início do trabalho de investigação, concretizava-se um dos objetivos de carácter geral assumido de forma mais determinante nos últimos tempos no seio da equipa de investigação: desenvolver trabalho de natureza científica numa linha de investigação diretamente relacionada com a identificação e avaliação de interações farmacológicas (de indução e/ou inibição metabólica) usando um modelo celular muito recente, as células HepaRG, com semelhanças aos hepatócitos humanos e que traz muitas vantagens relativamente aos outros modelos celulares conhecidos, em particular a possibilidade de serem usados em estudos de indução [84, 99, 113], baseados nos estudos previamente publicados [65, 82, 91, 95, 96, 113-116]. Efetivamente, têm sido vários os estudos de investigação não-clínica que têm vindo a ser desenvolvidos nos últimos tempos tendo como alvo a identificação de interações com a AM, mas usando como modelo o rato; no Anexo II estão indicadas diferentes publicações conseguidas recentemente com estes trabalhos.

As células HepaRG apresentam várias vantagens em relação aos outros modelos metabólicos: os dados são reprodutíveis durante várias passagens [82, 97]; facilidade de utilização das células devido à sua elevada viabilidade celular [117]; as atividades funcionais são mantidas relativamente estáveis durante 1-2 semanas após várias semanas de confluência

[82, 83, 86-88, 93]; a sua atividade enzimática pode ser modulada permitindo uma maior aproximação às variações inter-individuais nas enzimas metabolizadoras normalmente encontradas quando estudadas as diferentes populações de hepatócitos; os níveis de atividade podem ser modulados pela seleção de condições de cultura apropriadas, tal como a composição do meio de cultura [82]; tanto as células diferenciadas quanto as não diferenciadas derivadas da mesma linhagem celular podem ser usadas e comparadas; podem ser facilmente criopreservadas sem perda marcada da viabilidade celular [86]; apresentam níveis aceitáveis de expressão do CYP3A; e uma disponibilidade ilimitada da mesma linha celular [117].

Pretendendo avaliar-se potenciais interações entre a AM e fármacos largamente usados na prática clínica, foi desenvolvido e validado um método de HPLC para a quantificação da AM e do seu principal metabolito (MDEA), em lisado de células HepaRG. Recorreu-se à análise por HPLC, por ser um método reconhecido pela sua sensibilidade, elevada resolução, reprodutibilidade, precisão e capacidade para quantificar simultaneamente diversas substâncias presentes numa mesma amostra [118]. Durante o desenvolvimento desta técnica foram testadas as condições usadas num método previamente validado em plasma humano, tendo sido introduzidas algumas modificações. Desta forma, a técnica usada para a quantificação dos analitos, AM e MDEA, adequada para a matriz de lisado de células HepaRG, demonstrou limites de quantificação e reprodutibilidade bastante aceitáveis.

As exigências de validação de um método bioanalítico dependem do tipo de método e do fim ao qual este se destina. No entanto, a seletividade, o modelo de calibração e a gama de linearidade, o limite de quantificação, a precisão e exatidão e a recuperação do analito devem ser sempre parâmetros a considerar com o intuito de garantir a fiabilidade dos resultados. Assim, os métodos bioanalíticos para a quantificação de fármacos e metabolitos em amostras biológicas, pela quantidade de dados que fornecem, desempenham um papel determinante na avaliação e interpretação dos resultados decorrentes de ensaios não-clínicos, clínicos e outros [105, 119]. O sucesso do processo de validação implica, contudo, a existência prévia de um método analítico desenvolvido adequadamente [120]. Desta forma, não é possível que o processo de validação de um método analítico seja demarcado das respetivas condições de desenvolvimento, visto que os estudos de validação determinam se o estado de desenvolvimento do método é satisfatório ou se são requeridas alterações ao procedimento analítico e posterior revalidação [121].

O desenvolvimento de um novo método analítico pode ser considerado a fase mais crítica do processo. Contudo, um método analítico bem desenvolvido será, geralmente, fácil de validar, isto é, os critérios de aceitação dos parâmetros de validação que asseguram a aceitação do método serão certamente cumpridos [121]. Neste sentido, o desenvolvimento e validação prévia de outras técnicas para a determinação da AM e MDEA (Anexo II), abreviou a etapa de desenvolvimento do método de HPLC em células HepaRG.

Na verdade, sendo o objetivo principal deste trabalho a implementação e aplicação de metodologias experimentais para a utilização de forma generalizada em programas de

*screening* e de avaliação *in vitro* do potencial de interação de fármacos no metabolismo da AM, a disponibilidade de uma técnica cromatográfica, simples e rápida, que permitisse a quantificação da AM e MDEA no lisado de células HepaRG constituía-se como uma etapa determinante neste processo pela quantidade elevada de amostras a analisar nestes estudos. Apesar de procedimento analítico implicar a utilização de extração líquido-líquido (mais morosa que a simples precipitação de proteínas, por exemplo), a análise cromatográfica de cada amostra é completada em menos de 5 minutos.

A avaliação da citotoxicidade da AM e do seu principal metabolito, MDEA, nas células HepaRG, teve como principal finalidade compreender quais as concentrações de AM que poderiam vir a ser usadas nos estudos metabólicos sem provocaram perda acentuada da viabilidade celular, tendo-se incubado os compostos durante 72 horas (tempo de incubação largamente superior ao usado nos estudos metabólicos). Para a AM o IC50 estimado foi próximo ao encontrado na literatura, cerca de 20  $\mu\text{M}$  [90]. Para o metabolito (MDEA) o IC50 também se encontra próximo deste valor. Assim, tendo em conta os resultados do estudo de citotoxicidade e também a gama de calibração do método analítico para a quantificação da AM e MDEA foi escolhida, para os ensaios metabólicos, uma concentração de AM (2  $\mu\text{M}$ ) dentro da gama terapêutica referida na literatura [6, 10, 14, 16, 37].

A citotoxicidade dos fármacos usados nos estudos metabólicos foi também avaliada durante um período de 72 horas. Verificou-se que a maioria dos fármacos originou alguma citotoxicidade, em especial nas concentrações mais elevadas, como é o caso da fenitoína, da rifampicina e do verapamil; notar que as concentrações mais altas testadas são consideravelmente superiores ao limite superior esperado para as concentrações terapêuticas. No caso da cimetidina esta toxicidade foi mais marcada, tendo sido verificada a todas as concentrações estudadas. No entanto, deve ter-se em conta que o tempo de incubação de 72 horas foi largamente superior ao tempo de incubação usado nos estudos metabólicos (apenas 12 horas) pelo que, neste caso, essa citotoxicidade poderá ser bastante inferior. A realização deste ensaio de viabilidade celular permite alcançar uma segurança adicional na interpretação dos resultados decorrentes dos estudos metabólicos, tendo como objetivo perceber qual o impacto dos fármacos a estudar nas células HepaRG.

O método validado foi então aplicado à quantificação da AM e do seu principal metabolito, em amostras reais, tendo sido realizados alguns estudos metabólicos de indução e inibição metabólica em células HepaRG. O tempo de incubação escolhido para estes ensaios foi avaliado em estudos preliminares, nos quais foram incubados 2  $\mu\text{M}$  de AM durante diferentes períodos de tempo. Estes estudos demonstraram que ao final de 12 horas de incubação a produção de metabolito apresentava concentrações aceitáveis, tendo sido estabelecido este período de tempo para os estudos metabólicos posteriores.

Perante os resultados obtidos, verificou-se que a rifampicina e a fenitoína, nas concentrações estudadas, que incluem a gama terapêutica, demonstraram ser fortes indutores do metabolismo da AM. Efetivamente, sendo a rifampicina e a fenitoína indutores conhecidos do CYP, os resultados obtidos estão em conformidade com o esperado. Desta

forma, observou-se um decréscimo na concentração de AM e um aumento muito acentuado na concentração do metabolito (MDEA) gerado. Os resultados obtidos para a rifampicina e fenitoína, nestes estudos de indução, serviram como controlo para as metodologias usadas, devido ao facto destes fármacos já ter sido testados como agentes indutores nestas mesmas células [113, 115].

Por outro lado, nos estudos de inibição metabólica foi notório o efeito inibidor do verapamil, no metabolismo da AM, uma vez que os níveis de MDEA se encontram diminuídos relativamente aos controlos. Este resultado está também de acordo com a bibliografia, visto que o fármaco é reconhecido como um inibidor do CYP3A4, sendo reconhecido o envolvimento desta isoenzima na *N*-desetilação oxidativa da AM a MDEA [6, 9, 16, 23, 25, 31, 35, 51-53]. Ainda assim, serão necessários mais estudos com intuito de confirmar estes dados usando, para isso, sondas apropriadas e seletivas para as isoenzimas específicas do CYP, que permitam perceber efetivamente qual ou quais as isoenzimas do CYP envolvidas no processo metabólico.

No que diz respeito aos outros fármacos avaliados nos estudos de inibição metabólica (fenitoína, rifampicina, cimetidina e varfarina), não foram observadas alterações significativas nas concentrações de AM e MDEA, não sendo demonstrado potencial de interações deste tipo entre os fármacos testados e a AM. Ainda assim, para a cimetidina, um inibidor conhecido do metabolismo, era espectável a observação de diferenças no metabolismo relativamente ao controlo.

## 6. Conclusão

A execução deste trabalho experimental possibilitou o desenvolvimento e implementação laboratorial de uma técnica bioanalítica com capacidade para suportar muitos dos estudos metabólicos que irão decorrer, certamente num futuro próximo, e que envolvam outros fármacos além dos estudados. Permitiu também acrescentar conhecimentos relativos à citotoxicidade da AM, da MDEA e dos fármacos estudados nos ensaios metabólicos e relativos ao potencial de interação destes últimos no metabolismo da AM. Estes estudos foram, provavelmente, os primeiros realizados em Portugal, usando as células HepaRG como modelo em estudos de metabolismo e citotoxicidade.

Em síntese, apresentam-se as conclusões mais relevantes de todo este trabalho:

- Desenvolveu-se e validou-se uma técnica para quantificação de AM e MDEA em células HepaRG. Em termos práticos as condições cromatográficas requeridas são simples e a técnica mostrou ser seletiva, sensível, precisa e exata numa gama de concentrações alargada. A disponibilidade de uma técnica analítica deste tipo permitirá apoiar futuros estudos metabólicos relativos ao potencial de interação entre outros fármacos e a AM;

- Avaliou-se a citotoxicidade celular para a AM, MDEA e todos os outros fármacos usados nos estudos metabólicos (rifampicina, fenitoína, verapamil, cimetidina e varfarina).

Estes estudos permitiram proporcionar maior segurança na interpretação dos resultados decorrentes dos estudos metabólicos realizados.

• Realizaram-se alguns estudos metabólicos com o intuito de demonstrar a aplicabilidade dos procedimentos experimentais implementados e também destinados a identificar o potencial de interação entre fármacos convencionais largamente usados na prática clínica e a AM. Efetivamente foram notórias as alterações observadas no metabolismo da AM pela rifampicina e pela fenitoína, nos estudos de indução, e pelo verapamil, nos estudos de inibição. Desta forma, num futuro próximo, pretende-se alargar estes estudos a muitos outros fármacos utilizados na prática clínica, com o objetivo de aumentar a informação disponível relativa a interações farmacológicas envolvendo a AM enquanto fármaco objeto. As interações identificadas na fase de *screening* serão alvo de investigação posterior, mediante a realização de estudos farmacocinéticos mais aprofundados, destinados a confirmar as mesmas e a prever o seu impacto clínico.

## 7. Bibliografia

1. Ettler, K., et al., *Skin side-effects of amiodarone therapy*. Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove, 1993. **36**(4-5): p. 305-15.
2. *Promoting Cardiovascular Health in the Developing World*, in *A Critical Challenge to Achieve Global Health*, V. Fuster and B.B. Kelly, Editors. 2010, Institute of Medicine of the National Academies: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45693/pdf/TOC.pdf>.
3. Labarthe, D.R., *Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases - A Global Challenge*. Second Edition ed. A Global Challenge, 2011.
4. Grime, K., D.D. Ferguson, and R.J. Riley, *The use of HepaRG and human hepatocyte data in predicting CYP induction drug-drug interactions via static equation and dynamic mechanistic modelling approaches*. *Curr Drug Metab*, 2010. **11**(10): p. 870-85.
5. Gaboriau, F., et al., *Effects of deferasirox and deferiprone on cellular iron load in the human hepatoma cell line HepaRG*. *Biometals*, 2010. **23**(2): p. 231-45.
6. Van Herendael, H. and P. Dorian, *Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia*. *Vasc Health Risk Manag*, 2010. **6**: p. 465-472.
7. Waldhauser, K.M., et al., *Hepatocellular toxicity and pharmacological effect of amiodarone and amiodarone derivatives*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006. **319**(3): p. 1413-23.
8. Roy, D., et al., *Amiodarone Oral*. *Cardiac Electrophysiology Review*, 2000. **4**: p. 262-268.
9. Lyle, A. and M.D. Siddoway, *Amiodarone: guidelines for use and monitoring*. *Am Fam Physician*, 2003. **68**(11): p. 2189-96.
10. Haffajee, C.I., et al., *Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias*. *Circulation*, 1983. **67**(6): p. 1347-55.
11. Hughes, M. and A. Binning, *Intravenous amiodarone in intensive care. Time for a reappraisal?* *Intensive Care Med*, 2000. **26**(12): p. 1730-9.

12. Freedman, M.D. and J.C. Somberg, *Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone*. J Clin Pharmacol, 1991. **31**(11): p. 1061-9.
13. Singh, B.N., *Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation*. J Cardiovasc Pharmacol, 2008. **52**(4): p. 300-5.
14. Stuart, J. and S.J. Connolly, *Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety*. Circulation, 1999. **100**(19): p. 2025-34.
15. Singh, B.N., *Amiodarone: a multifaceted antiarrhythmic drug*. Curr Cardiol Rep, 2006. **8**(5): p. 349-55.
16. Taylor, S.E., *Amiodarone: an emergency medicine perspective*. Emerg Med (Fremantle), 2002. **14**(4): p. 422-9.
17. Lascano, V. and M.C. Briñón, *Amiodarona: Efectos Tóxicos 2006*.
18. Smith, W.C. and C.P. Reddy, *Amiodarone*. J La State Med Soc, 1989. **141**(5): p. 35-8.
19. Sloskey, G.E., *Amiodarone: a unique antiarrhythmic agent*. Clin Pharm, 1983. **2**(4): p. 330-40.
20. Doggrell, S.A., *Amiodarone -- waxed and waned and waxed again*. Expert Opin Pharmacother, 2001. **2**(11): p. 1877-90.
21. Kowey, P.R., *Pharmacological effects of antiarrhythmic drugs. Review and update*. Arch Intern Med, 1998. **158**(4): p. 325-32.
22. Kelly, R.A. and E.M. Antman, *Pharmacological Therapy of Cardiac Arrhythmias*. J Thromb Thrombolysis, 1998. **6**(3): p. 211-238.
23. Punnam, S.R., et al., *Amiodarone - a 'broad spectrum' antiarrhythmic drug*. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2010. **10**(1): p. 73-81.
24. Singh, B.N., *Antiarrhythmic actions of amiodarone: a profile of a paradoxical agent*. Am J Cardiol, 1996. **78**(4A): p. 41-53.
25. Han, T.S., G.R. Williams, and M.P. Vanderpump, *Benzofuran derivatives and the thyroid*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **70**(1): p. 2-13.
26. Cohen-Lehman, J., et al., *Effects of amiodarone therapy on thyroid function*. Nat Rev Endocrinol, 2009. **6**(1): p. 34-41.
27. Shiga, T., et al., *Pharmacokinetics of intravenous amiodarone and its electrocardiographic effects on healthy Japanese subjects*. Heart Vessels, 2011. **26**(3): p. 274-81.
28. Puech, P., *[Amiodarone: a general antiarrhythmic agent]*. Rev Prat, 1990. **40**(24): p. 2240-6.
29. Lafuente-Lafuente, C., et al., *Amiodarone concentrations in plasma and fat tissue during chronic treatment and related toxicity*. Br J Clin Pharmacol, 2009. **67**(5): p. 511-9.
30. Mikosch, P., *Schilddrüse und Amiodaron-Therapie Diagnostik, Therapie und Möglichkeiten zum klinischen Management*. Wien Med Wochenschr, 2008. **158**/1-2: p. 29-35.
31. Zahno, A., et al., *The role of CYP3A4 in amiodarone-associated toxicity on HepG2 cells*. Biochem Pharmacol, 2011. **81**(3): p. 432-41.

32. Burns, K.E., et al., *Amiodarone pulmonary, neuromuscular and ophthalmological toxicity*. Can Respir J, 2000. **7**(2): p. 193-7.
33. Mouallem, M., et al., *Hyperglobulinemia in amiodarone-induced pneumonitis*. Cardiovasc Drugs Ther, 2007. **21**(1): p. 63-7.
34. McKenna, W.J., E. Rowland, and D.M. Krikler, *Amiodarone: the experience of the past decade*. Br Med J (Clin Res Ed), 1983. **287**(6406): p. 1654-6.
35. Roden, D.M., *Mechanisms underlying variability in response to drug therapy: implications for amiodarone use*. Am J Cardiol, 1999. **84**(9A): p. 29R-36R.
36. Chow, M.S., *Intravenous amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use*. Ann Pharmacother, 1996. **30**(6): p. 637-43.
37. Latini, R., G. Tognoni, and R.E. Kates, *Clinical pharmacokinetics of amiodarone*. Clin Pharmacokinet, 1984. **9**(2): p. 136-56.
38. Weiss, M., *The anomalous pharmacokinetics of amiodarone explained by nonexponential tissue trapping*. J Pharmacokinet Biopharm, 1999. **27**(4): p. 383-96.
39. Wolkove, N. and M. Baltzan, *Amiodarone pulmonary toxicity*. Can Respir J, 2009. **16**(2): p. 43-8.
40. Baser, J.R., *Intravenous Amiodarone*. Cardiac Electrophysiology Review, 1998: p. 161-163.
41. Somani, P., *Basic and clinical pharmacology of amiodarone: relationship of antiarrhythmic effects, dose and drug concentrations to intracellular inclusion bodies*. J Clin Pharmacol, 1989. **29**(5): p. 405-12.
42. Woosley, R.L., *I.V. Amiodarone: What Do We Really Know About It?* Cardiac Electrophysiology Review, 1998. **2**: p. 61-63.
43. Paul, T. and P. Guccione, *New antiarrhythmic drugs in pediatric use: amiodarone*. Pediatr Cardiol, 1994. **15**(3): p. 132-8.
44. Singh, S.N., *Oral Amiodarone*. Cardiac Electrophysiology Review, 1998. **2**: p. 186-189.
45. Riva, E., et al., *Pharmacokinetics of amiodarone in man*. J Cardiovasc Pharmacol, 1982. **4**(2): p. 264-9.
46. Orlando, J., D.J. Alberto, and J.C. Dalmaroni, *Amiodarone*. Journal of Postgraduate Medicine Via Chair - Faculty of Medicine - UNNE 2000.
47. Plomp, T.A., et al., *Pharmacokinetics and body distribution of amiodarone and desethylamiodarone in rats after oral administration*. In Vivo, 1987. **1**(5): p. 265-79.
48. Plomp, T.A., W.M. Wiersinga, and R.A. Maes, *Tissue distribution of amiodarone and desethylamiodarone in rats after multiple intraperitoneal administration of various amiodarone dosages*. Arzneimittelforschung, 1985. **35**(1): p. 122-9.
49. Hosaka, F., et al., *Amiodarone distribution in human tissues after long-term therapy: a case of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Heart Vessels, 2002. **16**(4): p. 154-6.

50. Yeung, C.K., et al., *Are Circulating Metabolites Important in Drug-Drug Interactions?: Quantitative Analysis of Risk Prediction and Inhibitory Potency*. Clinical pharmacology & Therapeutics, 2011. **89**.
51. Kowey, P.R., et al., *Intravenous amiodarone*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(6): p. 1190-8.
52. Ha, H.R., et al., *Metabolism of amiodarone (part I): identification of a new hydroxylated metabolite of amiodarone*. Drug Metab Dispos, 2001. **29**(2): p. 152-8.
53. Shayeganpour, A., A.O. El-Kadi, and D.R. Brocks, *Determination of the enzyme(s) involved in the metabolism of amiodarone in liver and intestine of rat: the contribution of cytochrome P450 3A isoforms*. Drug Metab Dispos, 2006. **34**(1): p. 43-50.
54. VandenBrink, B.M. and N. Isoherranen, *The role of metabolites in predicting drug-drug interactions: focus on irreversible cytochrome P450 inhibition*. Curr Opin Drug Discov Devel. **13**(1): p. 66-77.
55. Laurence, D.R., P.N. Bennett, and M.J. Brown, *Clinical Pharmacology*1997: Churchill Livingstone.
56. Deng, P., et al., *Identification of amiodarone metabolites in human bile by ultraperformance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry*. Drug Metab Dispos, 2011. **39**(6): p. 1058-69.
57. Ha, H.R., et al., *Identification and quantitation of novel metabolites of amiodarone in plasma of treated patients*. Eur J Pharm Sci, 2005. **24**(4): p. 271-9.
58. Weir, S.J. and C.T. Ueda, *Amiodarone pharmacokinetics. I. Acute dose-dependent disposition studies in rats*. J Pharmacokinet Biopharm, 1986. **14**(6): p. 601-13.
59. Trivier, J.M., et al., *Amiodarone N-deethylation in human liver microsomes: involvement of cytochrome P450 3A enzymes (first report)*. Life Sci, 1993. **52**(10): p. PL91-6.
60. Ohshima, K., et al., *A significant role of human cytochrome P450 2C8 in amiodarone N-deethylation: an approach to predict the contribution with relative activity factor*. Drug Metab Dispos, 2000. **28**(11): p. 1303-10.
61. Elsherbiny, M.E., A.O. El-Kadi, and D.R. Brocks, *The metabolism of amiodarone by various CYP isoenzymes of human and rat, and the inhibitory influence of ketoconazole*. J Pharm Pharm Sci, 2008. **11**(1): p. 147-59.
62. Wan, J., et al., *Effects of neferine on the pharmacokinetics of amiodarone in rats*. Biomed Chromatogr, 2010. **25**(8): p. 858-66.
63. Ha, H.R., et al., *Metabolism of amiodarone. II. High-performance liquid chromatographic assay for mono-N-desethylamiodarone hydroxylation in liver microsomes*. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 2001. **757**(2): p. 309-15.
64. Kozlik, P., et al., *Metabolism of amiodarone (Part III): identification of rabbit cytochrome P450 isoforms involved in the hydroxylation of mono-N-desethylamiodarone*. Xenobiotica, 2001. **31**(5): p. 239-48.
65. Abass, K., et al., *Characterization of human cytochrome P450 induction by pesticides*. Toxicology, 2012. **294**(1): p. 17-26.

66. Secoli, S.R., *Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem*. Rev Esc Enf USP, 2001. **35**: p. 28-34.
67. *Goodman & Gilman's - The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed2005: Edited by Joel G. Hardman and Lee E. Limbird.
68. *Avery's Drug Treatment - A guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management*. 4th ed1997: Edited by Trevor M. Speight & Nicholas H.G. Holford.
69. *Drug Interactions in Infectious Diseases* Second Edition ed2005, Totowa, New Jersey: Edited by Stephen C. Piscitelli and Keith A. Rodvold.
70. Woods, D.J., *Introduction to Drug Interactions*. New Zealand College of Pharmacists.
71. Sandson, N., *Drug-drug interactions: the silent epidemic*. Psychiatr Serv, 2005. **56**(1): p. 22-4.
72. Chatsisvili, A., et al., *Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece*. Pharm World Sci, 2010. **32**(2): p. 187-93.
73. Rocha, J., *Interações Medicamentosas*. Universidade Nove de Julho.
74. Grahame-Smith, D. and J. Aronson, *OXFORD TEXTBOOK of Clinical pharmacology and drug therapy*. 3rd ed2002.
75. *Stockley's Drug Interactions* 2005, London: Pharmaceutical Press. Electronic version
76. *Cardiovascular Disease in the Elderly*. Third ed, ed. W.S. Aronow and J.L. Fleg2005.
77. Shapiro, L.E. and N.H. Shear, *Drug interactions: Proteins, pumps, and P-450s*. J Am Acad Dermatol, 2002. **47**(4): p. 467-84; quiz 485-8.
78. Lynch, T. and A. Price, *The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects*. Am Fam Physician, 2007. **76**(3): p. 391-6.
79. Kalus, J.S., *Pharmacologic management of atrial fibrillation: established and emerging options*. J Manag Care Pharm, 2009. **15**(6 Suppl B): p. S10-8.
80. VandenBrink, B.M. and N. Isoherranen, *The role of metabolites in predicting drug-drug interactions: focus on irreversible cytochrome P450 inhibition*. Curr Opin Drug Discov Devel, 2010. **13**(1): p. 66-77.
81. Goshman, L., J. Fish, and K. Roller, *Clinically Significant Cytochrome P450 Drug Interactions*. Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin, 1999.
82. Antherieu, S., et al., *Stable expression, activity, and inducibility of cytochromes P450 in differentiated HepaRG cells*. Drug Metab Dispos, 2010. **38**(3): p. 516-25.
83. Jennen, D.G., et al., *Comparison of HepG2 and HepaRG by whole-genome gene expression analysis for the purpose of chemical hazard identification*. Toxicol Sci, 2010. **115**(1): p. 66-79.
84. Andersson, T.B., *The application of HepRG cells in evaluation of cytochrome P450 induction properties of drug compounds*. Methods Mol Biol, 2010. **640**: p. 375-87.
85. Guillouzo, A. and C. Guguen-Guillouzo, *Evolving concepts in liver tissue modeling and implications for in vitro toxicology*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2008. **4**(10): p. 1279-94.

86. Guillouzo, A., et al., *The human hepatoma HepaRG cells: a highly differentiated model for studies of liver metabolism and toxicity of xenobiotics*. Chem Biol Interact, 2007. **168**(1): p. 66-73.
87. Josse, R., et al., *Long-term functional stability of human HepaRG hepatocytes and use for chronic toxicity and genotoxicity studies*. Drug Metab Dispos, 2008. **36**(6): p. 1111-8.
88. Guguen-Guillouzo, C., A. Corlu, and A. Guillouzo, *Stem cell-derived hepatocytes and their use in toxicology*. Toxicology, 2010. **270**(1): p. 3-9.
89. Darnell, M., et al., *Cytochrome P450-dependent metabolism in HepaRG cells cultured in a dynamic three-dimensional bioreactor*. Drug Metab Dispos, 2011. **39**(7): p. 1131-8.
90. Aninat, C., et al., *Expression of cytochromes P450, conjugating enzymes and nuclear receptors in human hepatoma HepaRG cells*. Drug Metab Dispos, 2006. **34**(1): p. 75-83.
91. Lubberstedt, M., et al., *HepaRG human hepatic cell line utility as a surrogate for primary human hepatocytes in drug metabolism assessment in vitro*. J Pharmacol Toxicol Methods, 2011. **63**(1): p. 59-68.
92. Guillouzo, A., *[New perspectives in the use of human hepatocytes in the preclinical drug development process]*. Ann Pharm Fr, 2008. **66**(5-6): p. 288-95.
93. Hart, S.N., et al., *A comparison of whole genome gene expression profiles of HepaRG cells and HepG2 cells to primary human hepatocytes and human liver tissues*. Drug Metab Dispos, 2010. **38**(6): p. 988-94.
94. Guguen-Guillouzo, C. and A. Guillouzo, *General review on in vitro hepatocyte models and their applications*. Methods Mol Biol, 2010. **640**: p. 1-40.
95. Le Vee, M., et al., *Functional expression of sinusoidal and canalicular hepatic drug transporters in the differentiated human hepatoma HepaRG cell line*. Eur J Pharm Sci, 2006. **28**(1-2): p. 109-17.
96. McGinnity, D.F., et al., *Evaluation of multiple in vitro systems for assessment of CYP3A4 induction in drug discovery: human hepatocytes, pregnane X receptor reporter gene, and Fa2N-4 and HepaRG cells*. Drug Metab Dispos, 2009. **37**(6): p. 1259-68.
97. Pernelle, K., et al., *Automated detection of hepatotoxic compounds in human hepatocytes using HepaRG cells and image-based analysis of mitochondrial dysfunction with JC-1 dye*. Toxicol Appl Pharmacol, 2011. **254**(3): p. 256-66.
98. Antoun, J., et al., *CYP4A11 is repressed by retinoic acid in human liver cells*. FEBS Lett, 2006. **580**(14): p. 3361-7.
99. Kanebratt, K.P. and T.B. Andersson, *Evaluation of HepaRG cells as an in vitro model for human drug metabolism studies*. Drug Metab Dispos, 2008. **36**(7): p. 1444-52.
100. Lambert, C.B., et al., *Reproducible chemical-induced changes in gene expression profiles in human hepatoma HepaRG cells under various experimental conditions*. Toxicol In Vitro, 2009. **23**(3): p. 466-75.
101. Marion, M.J., O. Hantz, and D. Durantel, *The HepaRG cell line: biological properties and relevance as a tool for cell biology, drug metabolism, and virology studies*. Methods Mol Biol, 2010. **640**: p. 261-72.

102. McGill, M.R., et al., *HepaRG cells: a human model to study mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity*. *Hepatology*, 2011. **53**(3): p. 974-82.
103. Parent, R., et al., *Origin and characterization of a human bipotent liver progenitor cell line*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(4): p. 1147-56.
104. Hoekstra, R., et al., *The HepaRG cell line is suitable for bioartificial liver application*. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011. **43**(10): p. 1483-9.
105. *Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation*. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Administration, Center For Drug Evaluation and Research and Center for Veterinary Medicine (2001). Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatorInformation/Guidances/ucm070107.pdf>. Consultado a 13 de Junho de 2012.
106. *Guideline on bioanalytical method validation*. European Medicines Agency - Science medicines health. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf). Consultado a 13 de Junho de 2012.
107. Shah VP, et al., *Bioanalytical method validation-a revisit with a decade of progress*. *Pharm Res* 17, 2000: p. 1551-1557.
108. Mosmann, T., *Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays*. *J Immunol Methods*, 1983. **65**(1-2): p. 55-63.
109. van Meerloo, J., G.J. Kaspers, and J. Cloos, *Cell sensitivity assays: the MTT assay*. *Methods Mol Biol*, 2011. **731**: p. 237-45.
110. Wan, H., et al., *A study of cell behaviour on the surfaces of multifilament materials*. *J Mater Sci Mater Med*, 1997. **8**(1): p. 45-51.
111. Liu, Y., et al., *Mechanism of cellular 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) reduction*. *J Neurochem*, 1997. **69**(2): p. 581-93.
112. Freshney, R.I., *Culture of Animal Cells - A manual of Basic Technique and Specialized Applications* 6ed 2010: Wiley-Blackwell.
113. Kanebratt, K.P. and T.B. Andersson, *HepaRG cells as an in vitro model for evaluation of cytochrome P450 induction in humans*. *Drug Metab Dispos*, 2008. **36**(1): p. 137-45.
114. Gerets, H.H., et al., *Characterization of primary human hepatocytes, HepG2 cells, and HepaRG cells at the mRNA level and CYP activity in response to inducers and their predictivity for the detection of human hepatotoxins*. *Cell Biol Toxicol*, 2012. **28**(2): p. 69-87.
115. Kaneko, A., et al., *In vitro model for the prediction of clinical CYP3A4 induction using HepaRG cells*. *Xenobiotica*, 2009. **39**(11): p. 803-10.
116. Turpeinen, M., et al., *Functional expression, inhibition and induction of CYP enzymes in HepaRG cells*. *Toxicol In Vitro*, 2009. **23**(4): p. 748-53.
117. Albaugh, D.R., et al., *Time-Dependent Inhibition and Estimation of CYP3A Clinical Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Using Plated Human Cell Systems*. *Drug Metab Dispos*, 2012.

118. Pfrunder, A., et al., *Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial*. Br J Clin Pharmacol, 2003. **56**(6): p. 683-90.
119. Shah, V.P., et al., *Bioanalytical method validation--a revisit with a decade of progress*. Pharm Res, 2000. **17**(12): p. 1551-7.
120. Dadgar, D., et al., *Application issues in bioanalytical method validation, sample analysis and data reporting*. J Pharm Biomed Anal, 1995. **13**(2): p. 89-97.
121. Chandran, S. and R.S. Singh, *Comparison of various international guidelines for analytical method validation*. Pharmazie, 2007. **62**(1): p. 4-14.

# Capítulo II - Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

As Farmácias Portuguesas prestam serviços de intervenção farmacêutica de âmbito muito diversificado e de graus diferentes de complexidade, de acordo com as necessidades dos doentes e da população que servem, assentes fundamentalmente em quatro eixos: promoção da saúde e prevenção da doença/redução de riscos; identificação precoce de casos suspeitos; vigilância de doentes sob terapêutica; e cuidados continuados [1].

As farmácias foram evoluindo na prestação de serviços de saúde e, de meros locais de dispensa de medicamentos e de produção de medicamentos manipulados para uso humano e veterinário, transformaram-se em espaços importantes de saúde, reconhecidos pelos utentes [2]. Contudo, como em qualquer outro estabelecimento de saúde os objetivos devem estar claramente definidos, sendo o principal objetivo da Farmácia Comunitária a cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos do seu uso e que permitam a avaliação dos resultados clínicos, de modo a que possa ser reduzida a elevada morbi-mortalidade a estes associada [3]. A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece às farmácias comunitárias a dispensa do medicamento e, aos profissionais farmacêuticos, nestes estabelecimentos, a tarefa de aconselhar os utentes sobre a utilização correta dos medicamentos prescritos, orientá-los sobre medicamentos para automedicação e fornecer a outros profissionais de saúde, incluindo os médicos, informações farmacológicas.

A presença e a ação do Farmacêutico nestes estabelecimentos fundamenta-se no facto de o uso racional do medicamento requerer a aplicação de um conhecimento técnico-científico aprofundado sobre as suas características intrínsecas e pelas interações e reações adversas que podem desencadear [4]. No exercício da sua profissão, o Farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que ela representa e o dever moral de a exercer com a maior atenção, zelo e competência. As funções assumidas pelo Farmacêutico na sociedade portuguesa traduzem-se numa afirmação crescente que ultrapassa o seu papel enquanto técnico do medicamento [5]. As farmácias abertas ao público garantem, através do desempenho profissional do Farmacêutico, legalmente habilitado, a eficiência e a qualidade da distribuição de medicamentos para uso humano e veterinário assumindo cada vez mais um papel importante na adesão à terapêutica e na prevenção das reações adversas resultantes da polimedicação [5]. Desta forma, os farmacêuticos oferecem às autoridades nacionais e europeias o serviço indispensável da Farmácia como local de saúde e de monitorização nos domínios das suas competências [5].

Este relatório, relativo ao estágio em Farmácia Comunitária, pretende resumir a atividade e conhecimentos adquiridos ao longo do mesmo, através da caracterização quer da

Farmácia quer do papel do Farmacêutico enquanto especialista do medicamento e agente da saúde pública.

## **2. Localização, caracterização e organização geral da Farmácia Pedroso**

A Farmácia Comunitária, dada a sua acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no sistema de saúde. Este é um espaço caracterizado pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, de forma a servir a comunidade, e sempre com o maior nível de qualidade possível. Neste local são realizadas diversas atividades dirigidas quer para o medicamento quer para o doente, sendo necessária uma estrutura adequada que inclui instalações, equipamentos e fontes de informação apropriadas para que o Farmacêutico enquanto profissional de saúde possa cumprir todas as suas funções [3].

### **2.1. Localização e caracterização da Farmácia Pedroso**

A Farmácia Pedroso (FP), atualmente localizada em instalações provisórias na rua Ginásio Clube, devido à renovação da sua sede original, tem as suas instalações fixas situadas na rua Comendador Campos Melo, em pleno centro histórico da cidade da Covilhã. Fundada em 1983, a sua longevidade permite-lhe ter um grande número de utentes “habituais” que se deslocam periodicamente à Farmácia, beneficiando em grande parte do atendimento no seu aspeto humano e permitindo o acompanhamento clínico do utente.

A FP encontra-se aberta de segunda a sexta-feira entre as 9 e as 19 horas e aos sábados entre as 8 e as 13 horas, cumprindo desta forma o período de funcionamento semanal mínimo das farmácias comunitárias exposto no Artigo 2º da Portaria n.º 31-A/2011, de 11 de Janeiro de 2011, emitida pelo Ministério da Saúde [6]. A Farmácia realiza serviços em regime de rotatividade e, nestas ocasiões, está aberta ininterruptamente durante 24 horas, funcionando desde as 9 horas da manhã do dia de serviço até às 9 horas da manhã do dia seguinte.

### **2.2. Organização do espaço físico e funcional da Farmácia Pedroso**

#### **2.2.1. Espaço Exterior**

A organização do espaço exterior da FP está de acordo com o referido nas Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) para a Farmácia Comunitária: “As farmácias devem ter um aspeto exterior característico e profissional, devendo ser facilmente visíveis e identificáveis” [3], existindo para tal uma cruz verde luminosa colocada perpendicularmente à sua fachada. As duas montras presentes são utilizadas, por exemplo, para a divulgação de vários produtos de parafarmácia e cosmética, sendo importante a sua renovação de acordo com a sazonalidade. Na porta da Farmácia pode ser consultado o seu horário de funcionamento e a indicação das farmácias que se encontram em serviço de atendimento permanente no concelho. A identificação da Propriedade e Direção Técnica pode ser observada logo na entrada do estabelecimento. A Farmácia possui também um postigo de atendimento, especialmente

importante para a segurança dos profissionais e medicamentos durante o serviço noturno [3].

### 2.2.2. Espaço Interior

As farmácias necessitam de satisfazer diversas exigências quanto às áreas mínimas obrigatórias descritas no Decreto-Lei (DL) n.º 307/2007, de 31 de Agosto, devendo existir as seguintes áreas: sala de atendimento ao público, armazém, laboratório e instalações sanitárias [7]. Como já referido, a FP encontra-se atualmente em instalações provisórias, no entanto, o espaço foi adaptado, o melhor possível, de forma a satisfazer as necessidades existentes. Assim, o espaço físico interior da FP é constituído pela zona de atendimento ao público, gabinete de atendimento reservado, zona de armazenamento, zona de receção e verificação de encomendas, zona de repouso, armazém, instalações sanitárias, vestiário e o escritório, onde é realizada toda a contabilidade e atividade administrativa da Farmácia.

Na zona de atendimento, onde se esclarece e apoia o utente e se dispensam os produtos, podemos encontrar os balcões de atendimento, vitrinas para a exposição de diversos produtos, balança para a determinação do peso corporal, altura e índice de massa corporal (IMC) e algumas cadeiras para que os utentes, particularmente os idosos, possam repousar. O gabinete de atendimento reservado é um local essencial para os utentes que exijam maior atenção a diferentes níveis. O utente é dirigido para este local quando a comunicação de forma confidencial é necessária, cumprindo o exposto nas BPF para a Farmácia Comunitária [3]. É também neste local que é realizado o controlo de vários parâmetros bioquímicos e fisiológicos como a glicémia ou a medição da pressão arterial.

Na zona interior, restrita ao público, encontram-se: as áreas de arrumação dos diversos produtos, constituídas por prateleiras, móveis com “sistema de gavetas” e frigorífico; uma área de armazém para a arrumação de produtos para posterior reposição; e ainda uma pequena área onde é efetuada toda a gestão de encomendas. A Farmácia está também devidamente equipada com um sistema informático, que inclui o *software Sifarma 2000*, e que serve de apoio às diferentes áreas.

### 2.2.3. Recursos Humanos

A equipa da FP é constituída pelo Diretor Técnico e Proprietário da Farmácia, uma Farmacêutica adjunta, uma Farmacêutica, três Técnicos de Farmácia, dois Caixeiros, uma Técnica de Informática, uma Auxiliar de Higiene e Manutenção e uma Enfermeira, presente na FP uma hora, todos os dias. Cumprindo o exposto no Artigo 32º do DL n.º 307/2007, de 31 de Agosto, “O pessoal que desempenha funções de atendimento ao público nas farmácias [está] devidamente identificado, mediante o uso de um cartão, contendo o nome e o título profissional” [7]. Todos os profissionais mantêm entre si uma ótima relação, cultivando um espírito de equipa, solidariedade e auxílio mútuo, respondendo às necessidades dos utentes e contribuindo para a melhoria da saúde da população. É importante, no entanto, que as atividades específicas que são exclusivas dos farmacêuticos estejam claramente definidas, ou seja, o contacto com outros profissionais de saúde, o controlo de psicotrópicos e

estupefacientes, a cedência de medicamentos, o seguimento farmacoterapêutico, o contacto com os centros de informação do medicamento, a gestão da formação dos colaboradores e a gestão de reclamações [3].

Por outro lado, ao Diretor Técnico compete: assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na Farmácia; garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos; promover o uso racional do medicamento, assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados; manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação; garantir que a Farmácia se encontra em condições adequadas de higiene e segurança; assegurar que a Farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; zelar para que o pessoal que trabalha na Farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene; verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica; e assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação que regulamenta a atividade farmacêutica [7].

### 2.3. Informação e Documentação Científica

O Farmacêutico, enquanto profissional de saúde ao serviço da população, deve preocupar-se não apenas com a correta dispensa do medicamento, mas também com a transmissão de informação correta e fidedigna, respondendo a todas as dúvidas colocadas pelo utente, de forma clara e esclarecedora. No entanto, tendo em conta a vasta informação existente é importante que o Farmacêutico saiba selecionar aquela que melhor satisfaz as suas necessidades e a que maior credibilidade e qualidade oferece, sendo essencial o acesso a literatura atualizada quer em suporte informático quer em papel.

Segundo a Deliberação n.º 414/CD/2007, de 29 de Outubro, os documentos que a Farmácia deve dispor obrigatoriamente nos termos do DL n.º 307/2007, de 31 de Agosto, são a Farmacopeia Portuguesa (FPa) e o Prontuário Terapêutico [7, 8]. Além destes documentos, estão também disponíveis na FP muitos outros como o Guia Nacional de Medicamentos, o Índice Nacional Terapêutico, o Simpósio Terapêutico, o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos, o Formulário Galénico Português (FGP), as BPF e o Martindale. Estão também disponíveis publicações que são recebidas periodicamente na FP como a revista da Ordem dos Farmacêuticos, o Boletim do Centro de Informação sobre medicamentos (CEDIME) ou o Boletim Terapêutico do INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.).

Existem ainda algumas estruturas de apoio como o Centro de Informação de Medicamentos (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos ou o CEDIME, pertencente à Associação Nacional das Farmácias (ANF), que podem fornecer informação importante em tempo útil. Para além disso, o *software* utilizado na FP, o *Sifarma 2000*, é também uma fonte de informação facilmente acessível. Este programa possui diversas informações relativas ao

medicamento como efeitos secundários, contraindicações ou posologia, que permitem auxiliar ao correto aconselhamento do utente.

Por último, podem ser, ainda, referidos os diversos *sites* e bases de dados relacionadas com o mundo Farmacêutico que fornecem informação bastante útil e credível quando corretamente usados, como por exemplo o [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).

### 3. Medicamentos e outros produtos de saúde

Na Farmácia são vendidos muitos outros produtos de saúde além de medicamentos. O Estatuto do Medicamento encontra-se devidamente descrito no DL n.º 176/2006, de 30 de Agosto, onde é exposta toda a legislação e normas que permitem garantir a sua qualidade, segurança e eficácia. Segundo este DL, medicamento é “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [9].

Os sistemas de classificação de medicamentos mais utilizados em Farmácia comunitária são a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), a classificação farmacoterapêutica e a classificação por forma farmacêutica. A classificação ATC é a adotada pela OMS e consiste na classificação dos fármacos em diferentes grupos e subgrupos de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e tendo em conta as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Desta forma, o grupo principal é representado por uma letra correspondente ao grupo anatómico. O primeiro subgrupo, correspondente ao grupo terapêutico, é representado por dois números; o segundo, correspondente ao grupo farmacológico, representado por uma letra; o terceiro, correspondente ao grupo químico, também representado por uma letra; e, por fim, o quarto subgrupo, referente à substância química, é representado por dois números [10].

A classificação farmacoterapêutica dos medicamentos, aprovada no Despacho do Ministério da Saúde n.º 6914/98, de 24 de Março, com vista a uma primeira aproximação da classificação oficial em Portugal à classificação ATC da OMS, é uma classificação que se impõe para a identificação dos fármacos de acordo com as suas finalidades terapêuticas [11]. Os medicamentos são assim agrupados nas seguintes seções: medicamentos anti-infecciosos, sistema nervoso cerebrosinal, sistema nervoso vegetativo, aparelho cardiovascular, sangue, aparelho respiratório, aparelho digestivo, hormonas e outros medicamentos usados no tratamento de doenças endócrinas, aparelho locomotor, medicação antialérgica, nutrição, corretivos da volémia e das alterações hidroelectrolíticas, medicamentos usados em afeções cutâneas, medicamentos usados em afeções otorrinolaringológicas, medicamentos usados em afeções oculares, medicamentos antineoplásicos, medicamentos usados no tratamento de intoxicações, vacinas e imunoglobulinas, meios de diagnóstico, material de penso, hermostáticos locais, gases medicinais e outros produtos [12].

Por outro lado, os produtos de saúde podem ser também classificados tendo em conta a forma farmacêutica, em comprimidos, aerossóis, pomadas ou xaropes, por exemplo. Isto é, de acordo com o estado final em que as substâncias ativas ou excipientes se apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o efeito terapêutico desejado [9].

## 4. Aprovisionamento e armazenamento

A correta gestão de todos os produtos existentes na Farmácia é um aspeto do quotidiano essencial para o seu bom funcionamento. Esta gestão engloba o aprovisionamento e o armazenamento, duas etapas fundamentais que constituem as fases do circuito do medicamento anteriores à sua chegada às mãos do utente. Os *stocks* de medicamentos e outros produtos de saúde existentes na Farmácia, devem ser constituídos com base em diferentes critérios relacionados quer as características dos utentes da Farmácia, quer com base em critérios económicos. A procura pelos utentes, as suas necessidades, hábitos e preferências, ou a sazonalidade (vacinas contra a gripe, protetores solares), por exemplo, podem condicionar a gestão do *stock* existente na Farmácia. Assim, tendo em conta todas estas variáveis, que condicionam a rotação dos produtos, é determinado um *stock* mínimo e máximo para cada produto. Esta situação permite não só uma resposta em tempo útil às necessidades do utente, mas também uma boa rentabilidade financeira, evitando a acumulação dos produtos e gastos desnecessários.

Desta forma, o aprovisionamento é essencial para a aquisição, fornecimento e disponibilidade contínua, quer em qualidade quer em quantidade, de produtos que são cedidos ao utente. Cabe, assim, ao Farmacêutico, não descurar também os aspetos administrativos e económicos essenciais para o bom funcionamento da Farmácia, abstendo-se, no entanto, de exercer a sua profissão como um simples comércio [13], desenvolvendo simultaneamente o seu papel na dispensa ativa de medicamentos e na defesa da saúde pública, sem acarretar prejuízos para os utentes.

### 4.1. Aquisição de produtos farmacêuticos

Atualmente, não existe a necessidade de ter grandes quantidades de produtos farmacêuticos em *stock*, visto que os armazenistas asseguram a distribuição diária de encomendas. Numa Farmácia, o aprovisionamento pode ser feito essencialmente através de compras aos armazenistas ou de compras diretas aos laboratórios. Na FP, a realização de encomendas é bastante facilitada pela utilização do programa informático *Sifarma 2000*. Este permite o estabelecimento de níveis mínimos e máximos de *stock* dos produtos farmacêuticos, para que quando os níveis mínimos são atingidos o produto passe a estar automaticamente na proposta de encomenda do seu fornecedor preferencial. Esta proposta de encomenda é, depois, analisada de forma a acrescentar ou suprimir pedidos de acordo com a previsão das necessidades, ou detetar qual o fornecedor que proporciona as melhores condições para os diferentes produtos. Depois de finalizada, a encomenda definitiva é

enviada ao fornecedor via *modem*. Pode, também, recorrer-se ao *fax* e ao telefone quando estão em causa pedidos urgentes, ou para solicitar novos produtos que não constem ainda nos ficheiros informáticos.

Os fornecedores são escolhidos pela Farmácia de acordo com a qualidade dos serviços prestados e oferta de melhores condições de negociação, que incluem menor custo dos produtos, possíveis descontos, bónus e datas-limite de pagamento mais favoráveis. A FP trabalha essencialmente com três fornecedores: União dos Farmacêuticos de Portugal, c.r.l.; Plural - Cooperativa Farmacêutica, c.r.l; e Alliance Healthcare. Ao longo do dia são feitas várias encomendas e entregas à Farmácia para que estejam disponíveis todos os produtos necessários.

A realização de encomendas diretas ao laboratório é realizada principalmente para produtos de venda sazonal (antitússicos/antigripais), dermocosmética, puericultura, sapatos ortopédicos, entre outros, em que o contacto é feito através de Delegados de Informação Médica que se deslocam regularmente à FP. Estas encomendas são realizadas em grandes quantidades, permitindo à Farmácia beneficiar de vantagens económicas. A compra direta pode ser também realizada para produtos urgentes que não estejam disponíveis no fornecedor. Aquando da rutura de *stock* de algum produto de saúde na Farmácia e indisponibilidade de fornecimento por parte do armazenista, pode ser necessário contactar uma Farmácia próxima.

## 4.2. Receção e verificação de encomendas

A entrega de encomendas à FP ocorre várias vezes durante o dia sendo que todas são acompanhadas da respetiva fatura, emitida em duplicado (Anexo III), e os produtos devidamente acondicionados em contentores de plástico (“banheiras”). Estas faturas estão identificadas com o nome, morada e número de contribuinte da Farmácia e do fornecedor, número de fatura e da guia, data, local de carga e descarga, nome comercial, código nacional, forma farmacêutica, dosagem e tamanho, preço de venda ao público (PVP), exceto para produtos cujo preço é estabelecido na Farmácia, desconto e preço de custo para a Farmácia, percentagem de imposto sobre o valor acrescentado (IVA) referente a cada produto, IVA total e valores totais da fatura.

Depois da sua receção, as encomendas devem ser conferidas de forma a assegurar que os produtos foram enviados corretamente. A entrada da encomenda é realizada através da opção do *Sifarma 2000* destinada à receção de encomendas, juntamente com a leitura ótica do código de barras de cada produto, o código “CEDIME”. Em primeiro lugar, deve ser confirmada a encomenda, de forma a garantir que os produtos (nome, forma farmacêutica e dosagem) e quantidades recebidas coincidem com o debitado na fatura. É importante ter atenção especial à possível existência de bónus, isto é, à oferta de um determinado número de embalagens de um dado produto encomendado.

O processo de receção deve ser iniciado sempre por aqueles produtos que necessitam de condições especiais de conservação, os quais devem ser imediatamente colocados no local

destinado de forma a garantir a sua qualidade. Os campos de *stock*, preço e prazo de validade de cada produto devem também ser devidamente confirmados. Sempre que o *stock* de um produto se encontre a zero, o prazo de validade e/ou preço do produto devem ser alterados, de forma a manter a ficha do produto atualizada. Desta forma, quando o *stock* da Farmácia é zero, o prazo de validade que deve ser registado no sistema é o prazo mais curto de todas as embalagens do produto recebidas, por outro lado, quando existem unidades do produto em *stock* é também necessário que seja introduzido o prazo de validade mais curto. Quando o preço de fatura, ou seja, o preço que a Farmácia paga pelos produtos ao armazenista, difere do indicado no *Sifarma 2000*, este deve também ser corrigido. Habitualmente, na fatura, é assinalado pelo armazenista o motivo da ausência dos produtos encomendados. Assim, os produtos inexistentes no *stock* do fornecedor aparecem referidos na fatura como “E-esgotado” ou “R-Retirado”, por exemplo, permitindo que a gestão destes produtos seja direcionada noutro sentido. Todos os produtos recebidos em quantidade inferior à encomendada são automaticamente transferidos para uma nova encomenda. Sempre que um produto novo é rececionado, a sua ficha deve ser criada, e todos os campos adequadamente preenchidos.

A receção tanto de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes quanto de benzodiazepinas impõe determinadas exigências. Desta forma, à fatura ou guia de remessa que acompanha estes produtos, deve estar anexada uma requisição em duplicado (Anexo IV). Ambas as vias da requisição devem ser assinadas e carimbadas pelo Diretor Técnico, sendo o duplicado enviado para o fornecedor e o original arquivado na Farmácia durante três anos.

No caso dos produtos encomendados através de contacto telefónico, uma vez que a encomenda não se encontra registada informaticamente, deve ser efetuado manualmente um pedido de encomenda aquando da receção dos produtos. O procedimento a seguir é igual ao anteriormente referido.

Existem também situações em que é necessária a emissão de uma Nota de Devolução ao armazenista ou laboratório (Anexo V). Esta deve ser devidamente justificada, por exemplo, devido a recomendação por parte do INFARMED, alterações no estado de conservação dos produtos, ou prazos de validade expirados. Neste caso, a situação pode ser resolvida através de troca de produtos ou emissão de Notas de Crédito, por parte dos armazenistas (Anexo VI).

Depois de conferidas e assinadas pelo operador, as faturas são arquivadas. Estas são depois comparadas com as faturas resumo enviadas pelo armazenista, de forma a proceder à sua liquidação, e de acordo com os termos do contrato com o fornecedor em causa.

Todo este trabalho subjacente à dispensa do produto ao utente é também extremamente importante. Assim, todo o processo de receção e verificação de encomendas deve ser feito de uma forma segura, responsável e profissional, de forma a garantir a qualidade do serviço prestado.

### 4.3. Marcação de preços

De acordo com o Estatuto do Medicamento constante no DL n.º 176/2006, de 30 de Agosto, no seu Artigo 103º, “O regime de preços dos MSRM e dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) comparticipados é fixado por decreto-lei” [9]. Todos os produtos cujo preço não conste na sua embalagem (PIC - preço impresso na cartonagem) devem ser marcados nas farmácias através do código de barras e do respetivo PVP. Este último é calculado tendo em conta o preço de custo, a margem de comercialização, que varia de acordo o artigo em causa, e o IVA. Segundo o DL n.º 112/2011, de 29 de Novembro, o PVP do medicamento é composto pelo preço de venda ao armazenista, margem de comercialização do distribuidor grossista, margem de comercialização do retalhista, taxa sobre a comercialização de medicamentos e IVA [14]. Até 31 de Março de 2011, segundo o exposto no DL n.º 48-A/2010, de 13 de Maio, as margens máximas de comercialização, para as farmácias, dos MSRM comparticipados e não comparticipados, eram de 20% calculada sobre o PVP, deduzido no IVA [15]. No entanto, o DL n.º 112/2011, de 29 de Novembro, veio aplicar as chamadas margens regressivas, ou seja, a margem sobre o produto diminui à medida que o seu preço aumenta, sendo constante a partir do valor de 50,01€ (Anexo VII) [14].

Os MNSRM, cuja comercialização possa ser efetuada fora de farmácias, têm um regime de preços livre, salvaguardando as regras da concorrência [16]. Desta forma, para os produtos de fitoterapia, puericultura, uso veterinário, dermocosmética e higiene, e dispositivos médicos, por exemplo, é aplicada uma margem de lucro estipulada pela Farmácia, que tem em conta o valor do IVA a que o produto está sujeito (6% ou 23%).

### 4.4. Armazenamento

Após a receção de encomendas, os produtos são acondicionados nos seus devidos locais de armazenamento. Devem ser tidos em conta diversos aspetos, como as características físico-químicas dos produtos, de forma a garantir a sua estabilidade, e de acordo com as condições de luz, humidade e temperatura. A funcionalidade e a facilidade de acesso e espaço disponível na Farmácia, um aspeto extremamente importante neste momento na FP devido à sua característica de provisória, é também um ponto a ter em conta. Este é um processo extremamente importante para a otimização, tanto do espaço, quanto do tempo despendido pelos profissionais na procura do produto pretendido e na sua dispensa ao utente.

Todos os produtos devem ser corretamente armazenados, para que aqueles cuja validade expire mais cedo sejam os primeiros a ser retirados, de acordo com a regra do FEFO (*first expired first out*). As condições exigidas para todos os produtos devem ser controladas semanalmente. Para isso, existem na FP três termohigrómetros, situados no frigorífico, prateleiras e vitrinas de exposição, que fazem o registo da temperatura e humidade. Os valores da temperatura e da humidade devem encontrar-se entre os 15-25°C e os 30-60%, respetivamente, nas zonas de armazenamento. No frigorífico, a temperatura deve situar-se entre os 2-8°C. Desta forma, os dados são recolhidos, tratados e analisados com a ajuda de um programa informático.

Na FP existe uma área de armazenamento constituída por prateleiras e gavetas que permite a separação física entre os vários tipos de produtos. Desta forma, nas gavetas organizadas alfabeticamente, estão localizados tanto os medicamentos de marca quando os medicamentos genéricos de pequena ordem (pequeno tamanho). Os medicamentos de grande ordem e os medicamentos genéricos de vários laboratórios estão localizados em prateleiras. Na FP, existem também diferentes áreas de prateleiras, onde se encontram separados fisicamente os restantes produtos farmacêuticos: fitoterápicos, suplementos alimentares (ex: Centrum®, Cerebrum®, Gincosan®) e medicamentos homeopáticos (ex: Oscilloccinum®, Sedatif Pc®); dispositivos médicos (ex: algalias, cintas); desinfetantes e antissépticos (acetona, Solução de Dakin, álcool); material ortopédico (ex: calçado, meias de descanso, palmilhas ortopédicas); material de higiene (ex: pensos higiénicos, produtos de uso íntimo - géis, sabonetes vaginais - e fraldas), tiras da glicémia, lancetas e pensos rápidos; produtos de alimentação especial (ex: Fortimel®, Protifor®, Fantomalt®), leites em pó e probióticos (ex: Lactoflora®); produtos de uso veterinário (ex: Advantix®, Frontline®, Dermocanis®); águas do mar (ex: Nasomar®, Sinomarin®); elixires (ex: Tantum Verde®); chás (ex: Moreno pés de cereja®); testes de gravidez; e MNSRM (ex: Panadol®, Strepfen®, Biafine®, sabonetes). Os produtos que necessitam de baixas temperaturas de armazenamento encontram-se no frigorífico (ex: insulinas e colírios).

Todos os produtos estão devidamente organizados no respetivo local de armazenamento por ordem alfabética do seu nome comercial ou princípio ativo, por ordem crescente de dosagem e de tamanho da embalagem, e por laboratório, no caso dos medicamentos genéricos. Os produtos de cosmética e dermocosmética, higiene oral, capilar e corporal, de puericultura (ex: papas e chupetas) e produtos de higiene oral estão localizados nas vitrinas de exposição exteriores, de forma a facilitar a visualização pelo utente. Existe ainda uma zona de reforço que permite que os produtos sejam repostos conforme a necessidade. A atribuição de um código a cada uma das prateleiras, gavetas e vitrinas existentes, permite que a localização de cada produto se encontre devidamente assinalada no sistema informático, garantido o acesso fácil e rápido a cada produto.

#### **4.5. Controlo dos prazos de validade**

O controlo dos prazos de validade de todos os produtos é essencial para que seja garantida a sua segurança, eficácia e qualidade. Desta forma, na FP, é impressa todos os meses a listagem dos produtos cuja validade vai expirar no prazo de dois meses. Estes produtos devem ser imediatamente retirados do seu local de armazenamento, para posterior devolução, através da Nota de Devolução anteriormente referida no ponto 4.2.

Para que o consumo total dos produtos, por parte do utente, seja possível antes de terminar o seu prazo de validade, deve também ser realizado um último controlo do mesmo no ato da sua dispensa, de acordo com a situação em questão.

## 5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

A Farmácia surge, na maioria das vezes, como o último ponto de contacto entre o utente e o sistema de saúde. Desta forma, o Farmacêutico deverá ser reconhecido como um profissional de saúde cuja conduta é regida por um Código Deontológico, por princípios éticos, e por um Manual de BPF, que devem estar sempre subjacentes ao exercício da profissão. Segundo o Artigo 6º, do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, “a primeira e principal responsabilidade do Farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e da pessoa humana em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito das pessoas a terem acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” [17]. Deve, assim, ser prestada toda a informação necessária ao utente, por parte Farmacêutico, de forma a promover o uso racional e efetivo dos medicamentos.

O tipo de atendimento que o utente recebe vai influir de forma decisiva na utilização do medicamento e, mesmo que o diagnóstico e prescrição estejam corretos, a adesão ao tratamento depende da orientação recebida, da aceitação, da disponibilidade e da possibilidade de se adquirir ou não o medicamento. Assim, o cuidado farmacêutico, ou seja, o “fornecimento responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do doente” [18], estabelece uma relação com o utente baseada num compromisso mútuo no qual o profissional é responsável pelo acompanhamento farmacoterapêutico do doente, procurando a participação deste no seu tratamento farmacológico [19].

Cabe ao Farmacêutico informar, esclarecer, motivar e sensibilizar o utente para o uso correto do medicamento e para as vantagens de tomar os medicamentos de forma correta e eficaz, relembrando os resultados prejudiciais do seu consumo desadequado e em exagero, efeitos tóxicos indesejáveis, interações e contraindicações. Importa também destacar o papel deste profissional no esclarecimento de dúvidas e no aumento da adesão e sucesso do tratamento prescrito [19]. As alterações na rotina do doente, com a supressão de diversos hábitos, como o consumo de tabaco e álcool, e alterações de horários, com o início do tratamento, surgem como obstáculos à adesão ao tratamento farmacológico. Estes aspetos são, contudo, facilmente geridos com a ajuda do Farmacêutico incluído na equipa de saúde [19]. No entanto, o utente procura não apenas um profissional que o oriente acerca do uso correto dos medicamentos, mas que também converse de forma clara, ouça os seus problemas e aconselhe, demonstre que a sua saúde é importante, e estabeleça uma relação duradoura e de confiança [19]. Assim, o Farmacêutico, no ato da dispensa do medicamento ou outro produto, deve assegurar-se que o utente está totalmente esclarecido relativamente à posologia, modo de administração ou forma de utilização, registando essas informações na embalagem, sempre que necessário.

De acordo com o Artigo 33º, do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, “nas relações com os utentes o Farmacêutico deve observar a mais rigorosa correção, cumprindo escrupulosamente o seu dever profissional e tendo sempre presente que se encontra ao

serviço da saúde pública” [17]. É também essencial fornecer toda a informação necessária relativamente ao armazenamento correto e conservação dos medicamentos, referindo as possíveis alterações nas suas propriedades físico-químicas e farmacológicas quando armazenados fora da embalagem original, ou quando expostos à luz, humidade e calor. Por outro lado, importa salientar que o atendimento realizado pelo profissional deve ser moldado às características particulares de cada utente, e a linguagem utilizada, adequada ao seu nível sociocultural, de forma a garantir que toda a informação é transmitida corretamente.

A Farmacovigilância é definida pela OMS como o “conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das reações adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos, baseados no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos, após a sua cedência ao doente”. A entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) é o INFARMED. Os principais objetivos do sistema são a monitorização dos medicamentos, estabelecendo uma relação de benefício/risco, e contribuindo, desta forma, para a segurança dos utentes. A Farmácia Comunitária, devido à sua proximidade ao doente, apresenta um papel importante neste sistema. O Farmacêutico deve notificar as reações adversas medicamentosas (RAM) graves ou inesperadas ou, na dúvida, os casos de suspeita de reação adversa que o preocupem [20]. Neste contexto, a OMS, define reação adversa medicamentosa como “qualquer resposta prejudicial e indesejada a um medicamento que ocorre com doses habitualmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento ou para modificação de funções fisiológicas” [20]. As notificações devem ser efetuadas utilizando as fichas disponibilizadas para o efeito (Anexo VIII). A notificação deve ser realizada o mais rápido possível e, para além deste modelo próprio (enviado pelo correio), a notificação pode ser feita por fax, *email* ou telefonicamente. Depois de avaliada pelo INFARMED, a informação é transmitida à OMS.

Por último, é também relevante referir o papel importante do Farmacêutico, como agente de saúde pública, no incentivo à participação do utente no programa VALORMED, responsável pela gestão dos resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso. Este programa foi criado pela Indústria Farmacêutica, responsável pela gestão dos resíduos de embalagens que coloca no mercado, associada aos restantes intervenientes da “cadeia de valor do medicamento” - Distribuidores e Farmácias - conscientes da especificidade do medicamento mesmo enquanto resíduos. Desta forma, o material recolhido é objeto de um processo de triagem e reencaminhado para reciclagem [21]. Este serviço é realizado na Farmácia, sendo importante o aconselhamento e sensibilização dos utentes para o encaminhamento dos medicamentos não utilizados, seja devido ao fim do tratamento ou ao término do prazo de validade. Quando os contentores existentes para o efeito estão cheios, são selados e é preenchido um impresso onde consta o nome da Farmácia, o peso do contentor, o armazenista, a data da recolha e o responsável pela sua selagem e recolha. Os contentores são depois direcionados para posterior reciclagem.

## 6. Dispensa de Medicamentos

O atendimento ao público é a função primordial da Farmácia Comunitária, sendo o ato de dispensa de medicamentos a atividade de maior importância. Muitas das vezes, o Farmacêutico, é o último profissional de saúde a contactar com o doente antes que este inicie a terapêutica. Assim, é de extrema importância o doente seja devidamente aconselhado e direcionado para um uso correto, racional e seguro do medicamento. Segundo o Artigo 29º, do DL n.º 48 547, de 27 de Agosto de 1968, o “aviamento de receitas (...) de medicamentos ou substâncias medicamentosas ao público são atos a exercer exclusivamente nas farmácias pelos farmacêuticos ou pelos seus diretos colaboradores, sob a inteira responsabilidade dos primeiros” [13].

A dispensa de MSRM, por parte das farmácias, necessita da existência de uma receita médica, uma vez que a sua utilização sem vigilância médica pode acarretar risco para o utente. Esta receita médica obedece a determinados critérios e deve ser cuidadosamente analisada pelo Farmacêutico ou seu colaborador, aquando o ato da dispensa. A Portaria n.º 198/2011, de 18 de Maio, estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição eletrónica, bem como o regime transitório da receita manual de medicamentos. Esta portaria expõe também o modelo de receita médica eletrónica e o modelo de receita médica manual, aprovado pela Portaria n.º 1501/2002, de 12 de Dezembro (Anexo IX). Desta forma, para que a validade e autenticidade da receita médica seja confirmada é necessário que as regras de prescrição sejam consideradas e que determinados campos estejam devidamente preenchidos. Assim, em cada receita médica, podem ser prescritos o limite de quatro medicamentos distintos, com o limite máximo de duas embalagens por medicamento, excetuando-se, no entanto, o caso do medicamento se apresentar sob a forma de dose unitária. Nesta situação, podem ser prescritas até quatro embalagens iguais, por receita [22-24]. Também os seguintes campos devem estar preenchidos na totalidade: número da receita; local de prescrição; identificação do Médico prescriptor, com a indicação do nome profissional, especialidade médica, se aplicável, número de cédula profissional e contacto telefónico; nome e número de utente e, sempre que aplicável, de beneficiário de subsistema; entidade financeira responsável; regime especial de comparticipação do medicamento, se aplicável; designação do medicamento através da designação comum internacional (DCI) da substância ativa, da marca e do nome do titular da autorização de introdução no mercado (AIM); código do medicamento representado em dígitos; dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens e posologia; identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos, se aplicável; data de prescrição (a receita médica tem validade de 30 dias úteis a partir da data de prescrição, excetuando-se as receitas renováveis com validade de 6 meses que são passadas em três vias) e assinatura do Médico prescriptor [22-25].

Apenas serão comparticipados os medicamentos prescritos em receitas médicas eletrónicas, com exceção de casos de: a) prescrição no domicílio; b) falência do sistema eletrónico; c) profissionais com volume de prescrição igual ou inferior a 50 receitas por mês e

d) noutras situações excepcionais, de inadaptação comprovada, precedidas de registo e confirmação na ordem profissional respetiva, sendo necessário que a palavra exceção, a Portaria n.º 198/2011, e a respetiva alínea, constem na receita médica manual [24]. É ainda importante garantir que a receita se encontra sem qualquer rasura ou correção, exceto no caso de estar devidamente rubricada pelo Médico prescritor.

Existem também outros modelos de receitas variáveis de acordo com a entidade a que pertencem, devendo ter sempre, contudo, o nome do utente, número de beneficiário, identificação da entidade e vinheta do Médico prescritor.

Após a receita médica ser devidamente validada e interpretada, é essencial que o doente seja confrontado, de forma a perceber a quem a terapêutica é destinada e se o utente em questão está devidamente informado sobre qual o propósito da terapêutica. O utente deve ser corretamente esclarecido quanto ao esquema posológico, duração do tratamento, possíveis efeitos adversos, contraindicações, precauções especiais de administração e conservação, e possíveis interações com outros fármacos, alimentos ou álcool. Depois de todas estas advertências e explicações é realizada a venda propriamente dita dos medicamentos, através de leitura ótica dos códigos de barras, constantes nas embalagens. Deve ter-se sempre o cuidado de confirmar todos os campos, incluindo o preço do medicamento, de forma a assegurar a correção da dispensa.

No final, é impresso um talão/recibo e o documento de faturação, na parte de trás da receita, e esta devidamente carimbada e assinada pelo utente e profissional. Além da venda normal de medicamentos, existem ainda modalidades de venda para casos específicos. Assim, existe a venda suspensa, efetuada quando a receita não é dispensada na totalidade, a venda a crédito, quando o utente não efetua o pagamento da parte do medicamento que lhe compete, sendo apenas impresso nesta situação um comprovativo de crédito até que a situação seja regularizada, e a venda suspensa e a crédito, que conjuga as características das duas anteriores.

## **6.1. Regimes de Participação**

Existem vários regimes de participação que variam de acordo com o organismo no qual o utente está incluído, com o regime de participação a que está sujeito, e com o medicamento em causa. Desta forma, uma parte do PVP do medicamento é paga pela entidade participante e o restante pelo utente. No entanto, devido à existência de complementaridade entre organismos, o utente pode beneficiar simultaneamente da participação de duas entidades diferentes. Embora o principal organismo seja o sistema nacional de saúde (SNS), a lista de entidades que participam medicamentos é extensa. Desta forma, as participações do estado no preço dos medicamentos são fixadas considerando o regime geral, que abrange todos os utentes do SNS e trabalhadores migrantes, existindo, dentro deste, os doentes crónicos com determinadas patologias como alzheimer, lúpus e hemofilia que podem ser abrangidos por portarias que lhes conferem uma

comparticipação especial (Anexo X), e o regime especial para utentes pensionistas e que recebem pensões de montante igual ou inferior ao salário mínimo nacional [26].

Além do SNS, existem outros organismos que surgem com bastante frequência como a ADSE (Direção Geral de Proteção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública), a SAD/PSP (Serviços de Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública) ou a CGD (Caixa Geral de Depósitos).

## **6.2. Medicamentos sujeitos a legislação especial: Psicotrópicos e Estupefacientes**

Estes são um grupo de medicamentos para os quais é necessária uma atenção especial, visto serem procurados frequentemente para fins não terapêuticos e objetos de tráfico. Um medicamento psicotrópico “atua sobre as funções e o comportamento psíquicos, qualquer que seja o tipo de efeito exercido (depressor, estimulante ou desviante)” [27]; enquanto um medicamento estupefaciente é uma “substância tóxica, natural ou sintética, que atua nos centros nervosos e cujo uso mais ou menos prolongado provoca perturbações graves da personalidade, um deterioração física e psíquica progressiva, com habituação e toxicomania” [28]. Assim, os efeitos farmacológicos peculiares destas substâncias impõem a necessidade de existência de uma legislação especial [29].

Estes medicamentos são legislados pelo DL n.º 15/93, de 22 de Janeiro, alterado pela Lei n.º 45/96, de 3 de Setembro, e é de referir que é função do INFARMED a fiscalização do cumprimento das normais em vigor. A Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho, estabelece as medidas de controlo para estes medicamentos. Segundo a Portaria n.º 198/2011, a prescrição de estupefacientes e psicotrópicos não pode constar na receita onde sejam prescritos outros medicamentos [24]. O processo de cedência deste tipo de medicamentos é em tudo semelhante ao anteriormente descrito sendo, no entanto, gerado automaticamente um quadro pelo programa informático, que deve ser devidamente preenchido pelo responsável pelo atendimento. Nesta secção, devem ser preenchidos os campos referentes ao nome, número e data de emissão do bilhete de identidade/cartão de cidadão ou carta de condução e idade do adquirente, dados do utente e do Médico.

Depois de finalizada a venda, além dos documentos acima referidos, é emitido um documento que contém várias informações, como o número de registo do psicotrópico ou estupefaciente, que deve ser anexado ao duplicado da receita e arquivado. É ainda de referir que deve existir um registo de entradas e saídas de psicotrópicos devidamente assinado pelo Diretor Técnico, arquivado durante 3 anos na Farmácia. Deve ser enviado ao INFARMED um duplicado das receitas aviadas, até ao dia 8 do mês. [24, 30]. No entanto, as Farmácias apenas têm de enviar ao INFARMED, até à data anteriormente referida, duplicados das receitas manuscritas avidadas [24]. É ainda necessário o envio trimestral ao INFARMED, até dia 15 de cada mês, do registo de entradas e saídas destes medicamentos e no final do ano, até dia 31 de Janeiro, um balanço da sua entrada e saída. No que diz respeito às

benzodiazepinas é apenas necessário que seja enviado o seu balanço anual de entrada e saída.

### 6.3. Medicamentos Genéricos

Segundo o DL n.º 176/2006, de 30 de Agosto, medicamento genérico é um “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência<sup>1</sup> haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” [9]. Estes medicamentos apresentam algumas vantagens, como o facto de as substâncias ativas que os compõe estarem no mercado há vários anos, garantindo uma maior segurança, e os seus preços mais baixos, relativamente aos medicamentos de referência. A lei atual consagra a obrigatoriedade da concessão ao utente do direito de opção por um medicamento genérico, quando o Médico prescriptor não se oponha [22]. Estes medicamentos são designados pela DCI das substâncias que os constituem, pelo nome do titular da AIM, dosagem, forma farmacêutica e sigla “MG”, existente no exterior da embalagem.

O DL n.º 270/2002, de 2 de Dezembro, estabelece o sistema de preços de referência para efeitos de comparticipação pelo Estado no preço dos medicamentos. Este sistema visa equilibrar os preços dos medicamentos comparticipados, instituindo um valor máximo a ser comparticipado, correspondente à comparticipação do medicamento genérico de preço mais elevado de determinado grupo, garantindo assim ao utente uma alternativa de qualidade garantida e equivalência terapêutica comprovada [31].

Sempre que a substituição do medicamento seja permitida pelo Médico, através de sinalização no campo da receita médica previsto para o efeito, a Farmácia pode substituir o medicamento prescrito por outro pertencente ao mesmo grupo homogéneo<sup>2</sup> (marca ou genérico) [9, 24, 25]. Nesta situação, ou quando a prescrição seja efetuada por DCI, é papel do Farmacêutico assegurar que o utente concorda com a substituição. Assim, este deve assinar a receita no local designado para o efeito, para que o seu consentimento fique provado. Quando o Médico não se pronuncie acerca do consentimento quanto à dispensa de genérico, o medicamento genérico pode ser dispensado, sendo a assinatura também necessária. Em caso de dispensa de genérico, é importante que o Farmacêutico esteja devidamente atento para que seja dispensado o medicamento correspondente relativamente ao princípio ativo, dosagem, forma farmacêutica e dimensão da embalagem.

Segundo a legislação mais recente, explicitada na Lei n.º 11/2012, de 8 de Março, no ato da dispensa do medicamento, o utente deve ser informado da existência dos medicamentos genéricos disponíveis na Farmácia, bem como aqueles que são comparticipados pelo SNS e que têm o preço mais baixo disponível no mercado. As farmácias devem ter

---

<sup>1</sup> Medicamento de referência: “medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos”.

<sup>2</sup> Grupo homogéneo - “conjunto de medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, dosagem e via de administração, com a mesma forma farmacêutica ou com formas farmacêuticas equivalentes, no qual se inclua pelo menos um medicamento genérico existente no mercado”.

sempre disponíveis para venda no mínimo três medicamentos genéricos, de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo, sendo dispensado o de menor preço, salvo se for outra a opção do utente [29].

## 7. Automedicação

De acordo com o Artigo 3º, do DL n.º 209/94, os medicamentos de uso humano são classificados em MSRM e MNSRM, relativamente ao modo de dispensa ao público. Segundo o DL n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, os MNSRM, vulgarmente designados por medicamentos de venda livre ou OTC's (*Over the Counter*), são “todos os produtos que, destinando-se ao tratamento ou prevenção de certas doenças que não requerem cuidados médicos, podem ser adquiridos sem receita médica” [32]. Assim, os MSRM devem preencher uma das seguintes condições: constituir direta ou indiretamente, um risco, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; sejam com frequência utilizados em quantidade considerável para fins diferentes daquele a que se destinam, se daí puder resultar qualquer risco, direto ou indireto, para a saúde; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade e ou efeitos secundários seja indispensável aprofundar; ou sejam prescritos pelo Médico para serem administrados por via parentérica; os MNSRM são aqueles que não preenchem qualquer uma destas condições [33].

A automedicação, ou seja, a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde, é uma realidade incontornável nos dias de hoje [34], decorrente do maior acesso dos consumidores a informação sobre saúde, incluindo a informação sobre medicamentos [35]. Desta forma, várias condições como o tratamento de sintomatologia associada a estados gripais e constipações, dores musculares ligeiras a moderadas, contração de emergência, feridas superficiais ou cefaleias ligeiras a moderadas são passíveis de serem resolvidas com recurso à automedicação (Anexo XI) [35]. Existem, no entanto, determinados grupos de doentes para os quais, por requererem cuidados especiais, a automedicação pode estar desaconselhada ou limitar-se a circunstâncias particulares, como é o caso de latentes, crianças e idosos, mulheres grávidas e/ou a amamentar e doentes crónicos como hipertensos, insuficientes cardíacos ou diabéticos.

No entanto, a prática da automedicação pode acarretar alguns problemas para os consumidores, que resultam, principalmente, de uma utilização inadequada dos medicamentos, que, na maioria dos casos, resulta de informação desajustada e insuficiente e de uma cultura farmacoterapêutica não suficientemente consolidada. Estes aspetos justificam que a utilização de MNSRM constitua uma responsabilidade partilhada entre as autoridades, os doentes, os profissionais de saúde e a indústria farmacêutica [36]. Os MNSRM podem ser dispensados livremente pelo Farmacêutico, que assume a total responsabilidade na sua decisão, contrariamente aos MSRM, nos quais esta responsabilidade é primariamente do Médico prescritor. Logo, para que o consumo deste tipo de medicamentos seja efetuado da

forma mais segura e eficaz, cabe ao Farmacêutico informar e orientar o utente. Mota *et al.* (2000), quando se referem ao “Farmacêutico na Saúde Pública”, consideram o Farmacêutico como o profissional de saúde com maior responsabilidade na cadeia da automedicação, sendo importantíssimo o seu papel no novo modelo assistencial com ênfase nos cuidados primários de saúde [19]. Desta forma, o Farmacêutico deve intervir de forma ativa na transmissão de informação, aconselhamento, educação e dispensa de MNSRM, sendo este campo uma oportunidade de demonstrar todos os seus conhecimentos. No entanto, a possibilidade de utilização de MNSRM por parte dos utentes implica que estes sejam devidamente informados e educados para que a seleção e utilização correta desses medicamentos ocorra de forma consciente e responsável.

Para que a orientação quanto à automedicação seja realizada da melhor forma possível, o Farmacêutico deve recolher toda a informação da história clínica e médica do doente, necessária para a compreensão e resolução da situação em questão, e relacionada com o tipo de sintomas e sinais, localização, frequência, intensidade, duração, fatores de agravamento, existência de patologia e medicação concomitantes e alergias existentes. A cedência deste tipo de medicamento deve apenas ser efetuada quando não existe suspeita de nenhuma situação grave, devendo o Farmacêutico, neste caso, e sempre que os sintomas agravem ou persistam, encaminhar o utente para o Médico [37]. O Farmacêutico deve prestar todas as informações necessárias para o uso racional, seguro e eficaz do medicamento, assim como as suas indicações terapêuticas, modo de administração, dosagem, regime posológico, interações farmacológicas e duração da automedicação. Esta deve ser de apenas alguns dias, até ao máximo de uma semana, sendo a duração determinada em função da patologia [37]. Assim, ao escolher um MNSRM, o Farmacêutico, deverá ter o cuidado de escolher um medicamento constituído preferencialmente por um só princípio ativo, indicar a menor dose necessária para atingir o efeito terapêutico desejado, e escolher o medicamento com a melhor relação custo/benefício.

É necessário que a população esteja devidamente consciencializada de que a automedicação e a utilização deste tipo de medicamentos não é inócua e envolve vários riscos. É, deste modo, extremamente importante que sejam desenvolvidas diversas campanhas educativas, quer através da comunicação social ou de folhetos informativos pois, devido ao fácil acesso a estes produtos, a sua utilização abusiva e inadequada pode tornar-se um perigo para a saúde pública.

Na FP, tendo em conta a época do ano em que o estágio foi efetuado, os MNSRM mais comumente solicitados foram analgésicos e antipiréticos, antigripais, antitússicos e expetorantes e descongestionantes nasais.

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

Existem na Farmácia diversos produtos farmacêuticos que não têm o estatuto de medicamento, particularmente produtos alimentícios, de higiene e cosméticos, de forma a satisfazer a procura e dar resposta às necessidades dos utentes.

## 8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Nos últimos anos tem-se verificado um aumento crescente dos produtos de dermofarmácia, cosméticos e de higiene corporal. Os produtos de dermofarmácia destinam-se à reparação de problemas cutâneos e tratamento de várias dermatoses. Segundo o DL n.º 113/2010, de 21 de Outubro, um produto cosmético é “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” [38]. Estes produtos são regulamentados pelo DL n.º 189/2008, de 24 de Setembro, alterado pelos DL n.º 115/2009, de 18 de Maio, e DL n.º 113/2010, de 21 de Outubro.

O fabrico, controlo, segurança e cumprimento da legislação aplicável a estes produtos é da exclusiva responsabilidade do fabricante, importador ou responsável pela colocação dos produtos no mercado. No entanto, cabe ao INFARMED a missão de supervisionar o mercado de produtos cosméticos, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, garantindo o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a produtos cosméticos de qualidade, eficazes e seguros [39]. Este é um grupo de artigos que devido ao seu enorme desenvolvimento e crescente preocupação com a imagem e bem-estar deixaram há muito de ser considerados supérfluos e passaram a ser imprescindíveis para o bem-estar físico e psíquico, acompanhando a preocupação crescente com a aparência física e higiene corporal.

Neste campo, a Farmácia é um local privilegiado para a cedência deste tipo de produtos e o Farmacêutico o profissional de saúde com capacidade e conhecimentos necessários para a realização de um aconselhamento eficaz e personalizado, visto que, a sua utilização de forma incorreta, pode acarretar diversos problemas como reações alérgicas ou interações com medicamentos. Desta forma, é importante ter também em atenção que nem todas as situações podem ser resolvidas através do uso deste tipo de produtos, sendo importante a referência para o Médico sempre que necessário. Nesta categoria, encontram-se inseridos diversos produtos de maquilhagem, higiene capilar, higiene oral, cremes, protetores solares, desodorizantes. Na FP existem diversas marcas como Avène®, Eucerin®, Klorane® e Elgydium®. Algumas marcas, principalmente de produtos relativos a cuidados com a pele, realizam pontualmente tratamentos personalizados e aconselhamentos acerca da utilização deste tipo de produtos na FP.

## 8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial são aqueles que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas [40]. A alimentação especial diz respeito às necessidades nutricionais especiais de: pessoas cujo processo de assimilação ou cujo

metabolismo se encontrem perturbados, como exemplo, os géneros alimentícios especialmente adaptados a pessoas diabéticas, com intolerância ao glúten ou os alimentos com fins medicinais específicos como a doença celíaca e a fenilcetonúria; pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos, como exemplo referem-se os alimentos com valor energético baixo ou reduzido destinados ao controlo de peso, os alimentos adaptados a esforços musculares intensos, etc; ou lactentes (crianças até aos 12 meses de idade) ou crianças de pouca idade (dos 12 aos 36 meses) em bom estado de saúde, sendo que nos dois primeiros casos, os alimentos podem ser qualificados como alimentos «dietéticos» ou «de regime» [40-42].

Embora alguns destes produtos sejam comercializados nas grandes superfícies comerciais, o aconselhamento correto acerca da sua utilização por parte do Farmacêutico é extremamente importante para que o seu consumo seja feito de forma equilibrada e segura. O Despacho n.º 25 822/2005 define a comparticipação de produtos dietéticos que, com carácter terapêutico, são indicados para satisfazer as necessidades nutricionais dos doentes afetados por erros congénitos do metabolismo. Desta forma, estes produtos são comparticipados na totalidade desde que prescritos pelos estabelecimentos de saúde identificados no Despacho n.º 4326/2008 (Anexo XII) [43].

Na FP, estão disponíveis alguns produtos como, por exemplo, o Fortimel® - suplemento hiperproteico, o Fantomalt® - suplemento glucídico e o Protifar® - suplemento proteico.

### 8.2.1. Produtos dietéticos infantis

Na categoria de produtos dietéticos infantis estão incluídos, não só os leites e farinhas, como também outros produtos como boiões de frutas e infusões. O leite materno fornece aos latentes os nutrientes que estes necessitam para o seu crescimento e desenvolvimento saudáveis. Desta forma, o colostro, ou seja, o leite produzido no final da gravidez é recomendado pela OMS como sendo o alimento de excelência para o recém-nascido, devendo a amamentação ser iniciada na primeira hora após o nascimento e o seu consumo em exclusivo recomendado até aos 6 meses de idade, e depois em conjunto com outros alimentos complementares como as papas e sopas até aos dois anos de idade ou mais [44]. É assim importante promover a amamentação do recém-nascido com leite materno. No entanto, por vezes, é necessário que se recorra aos leites para alimentação infantil de forma satisfazer as necessidades dos latentes.

O DL n.º 220/99, de 16 de Junho, institui o regime jurídico aplicável às fórmulas para lactentes e às fórmulas de transição destinadas a lactentes saudáveis. Na FP, estão disponíveis diversos produtos adaptados quer à idade quer ao estado de desenvolvimento do bebé, divididos em leites para latentes, leites de transição, leites de crescimento e fórmulas especiais hidrolisadas e sem lactose; existem ainda diversos leites destinados a corrigir disfunções existentes que incluem os hipoalergénicos (HA), anti - regurgitantes (AR), anti - cólicas (AC), antidiarreicos (AD) e anti-obstipação (AO) e fórmulas especiais, que incluem os

leites em pó sem lactose e as fórmulas hidrolisadas. Além dos leites, podem ainda ser referidas as diferentes papas existentes, que se dividem em farinhas lácteas e não lácteas, conforme necessitem de água ou leite para a sua preparação, sem glúten, com glúten e líquidas. Na FP, existem diversos produtos deste tipo, de marcas como Nestlé®, Nutribén® e Novalac®. O aconselhamento e seguimento por parte do Farmacêutico neste campo são fundamentais, para que o seu consumo seja feito de forma correta e equilibrada.

### **8.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)**

A sociedade moderna é cada vez mais complexa e a modificação dos padrões de vida tem originado o aumento da procura deste tipo de produtos. A fitoterapia é um método terapêutico que utiliza as plantas ou, mais precisamente, a parte ativa das plantas que possuem propriedades terapêuticas. Por sua vez, os nutracêuticos, são alimentos ou parte dos alimentos que apresentam benefícios para a saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento de doenças [45]. Estes últimos compõem uma ampla variedade de alimentos e componentes alimentícios, como nutrientes isolados de interesse no campo da saúde, e a sua ação varia desde o suprimento de elementos importantes para o funcionamento do organismo até à proteção contra várias doenças infecciosas [45].

É extremamente importante que a qualidade e segurança destes produtos seja tida em conta e que o Farmacêutico tenha um papel ativo na informação acerca da utilização dos mesmos alertando para as suas contra-indicações, efeitos adversos e múltiplas interações com diversos fármacos. A FP possui um vasto leque deste tipo de produtos destinados a vários tratamentos sendo exemplos as Arkocápsulas® de Alcachofra e as Arkocápsulas® de Leticina de Soja, para os excessos alimentares e para o cansaço intelectual, respetivamente.

### **8.4. Medicamentos de uso veterinário**

O DL n.º 148/2008, de 29 de Julho, define medicamento de uso veterinário como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [46]. Por outro lado, segundo o DL n.º 237/2009, de 15 de Setembro, é considerado produto de uso veterinário a substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas, destinada: i) aos animais, para promoção do bem-estar e estado higio-sanitário, coadjuvando ações de tratamento, de profilaxia ou de manejo zootécnico, designadamente o da reprodução; ii) ao diagnóstico médico-veterinário; e iii) ao ambiente que rodeia os animais, designadamente às suas instalações [47].

Na FP, os medicamentos e produtos de uso veterinário são pouco solicitados, ainda assim, os mais frequentemente procurados são destinados principalmente a animais de estimação, como cães e gatos. De entre esses produtos podem ser destacados os

desparasitantes ectópicos de uso externo (ex: Frontline®), os desparasitantes intestinais (ex: Drontal®), os antibióticos (ex: Terramicina®), os suplementos vitamínicos e mineirais (ex: Anima Strath®), as injeções (ex: PG600) e as coleiras antiparasitárias.

O Farmacêutico deve, como em todos os outros tipos de produtos, fazer o melhor aconselhamento possível acerca da sua utilização, no que diz respeito não só à seleção tendo em conta a espécie animal, porte e idade, conservação e modo de administração, como também alertando o utente em relação às doenças passíveis de transmissão, quer ao homem quer a outros animais, que podem ter consequências graves para a saúde pública. É também importante relembrar as medidas profiláticas adequadas que consistem tanto na vacinação e desparasitação periódica dos animais, como na sua desparasitação, sempre que o agregado familiar onde reside seja também submetido a este processo.

Por último, é importante salientar que estes produtos não são sujeitos a qualquer tipo de comparticipação, sendo o custo suportado na totalidade pelo utente.

### 8.5. Dispositivos médicos

Dispositivo médico é definido pelo DL n.º 145/2009, de 17 de Junho, como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos” para fins de diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença, compensação de uma lesão ou de uma deficiência, estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico ou controlo da concepção. Estes são integrados nas classes I (risco baixo), IIa (risco médio), IIb (risco médio/baixo) e III (risco alto), de acordo com a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da concepção técnica e do fabrico [48].

Na FP, podemos encontrar vários dispositivos médicos sendo alguns exemplos: artigos de higiene oral (ex: escovas de dentes), artigos de puericultura (ex: biberões e chupetas), material de uso parentérico (ex: seringas e agulhas), produtos ortopédicos (ex: meias de compressão), produtos destinados a grávidas (ex: cintas), material destinado ao tratamento e proteção de feridas (ex: gases e pensos estéreis), material para ostomizados e urostomizados (ex: algalias).

## 9. Cuidados de saúde prestados na Farmácia

Na Farmácia Comunitária é efetuada a determinação de diversos parâmetros fisiológicos e bioquímicos com o intuito não só de monitorização ou prevenção de doenças, mas também de forma a controlar quer a terapêutica instituída ao doente quer a promover o uso racional, seguro e eficaz dos medicamentos. Desta forma, a FP oferece ao utente diversos

serviços como a determinação da glicémia, do colesterol e dos triglicerídeos, medição da pressão arterial, testes de gravidez, determinação do peso, altura e IMC, e a administração de injetáveis, vacinas e aplicação de pensos, pela Enfermeira.

O serviço mais frequentemente requisitado na FP é a monitorização da pressão arterial, um procedimento gratuito realizada através de um aparelho automático que fornece os valores relativos à pressão sistólica, pressão diastólica e frequência cardíaca. A determinação da glicémia é realizada com um aparelho próprio para o efeito, através de punção capilar, executada com uma lanceta descartável e deposição de uma gota de sangue na tira que será introduzida no dispositivo de leitura. A determinação do colesterol e triglicerídeos é realizada de forma semelhante, diferindo no equipamento de leitura usado e na existência de tiras reativas distintas para a medição do colesterol e triglicerídeos. O teste de gravidez utilizado na FP é o “Biotest HCG”, realizado de forma rápida e simples usando 3 a 4 gotas de urina; este é baseado numa reação imunológica que consiste na deteção da hormona gonadotropina coriônica humana (HGC) na urina da mulher grávida. Na zona de atendimento da Farmácia está disponível uma balança que permite o controlo do peso e altura do utente, fornecendo o IMC e o peso ideal em função da altura.

Todas estas determinações devem ser acompanhadas de um aconselhamento Farmacêutico, quer através do reencaminhamento para o Médico, quer através de diversas medidas não farmacológicas, que devem ser postas em prática pelo utente. Estas medidas incluem tanto a prática de exercício físico, como diversas sugestões para uma alimentação regrada e equilibrada, podendo ser referida a redução do teor total de gordura ingerida, de ácidos gordos saturados e de alimentos ricos em colesterol, restrição de sal e aumento do consumo de água, frutas e legumes. Todos os valores dos parâmetros determinados são anotados num cartão fornecido pela FP, juntamente com a data da medição, permitindo desta forma a análise e o seguimento da evolução do utente.

Na FP está também implementado o Programa Nacional de Troca de Seringas “Diz não a uma seringa em segunda mão”, criado em 1993, com o objetivo principal de prevenir a transmissão da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) entre os utilizadores de drogas injetáveis, através da distribuição de material esterilizado e da recolha e destruição do material utilizado. Desta forma, estes utilizadores podem depositar as seringas usadas num contentor adequado recebendo depois, de forma gratuita, um *kit* que contém 2 seringas estéreis, 2 toalhetes embebidos em álcool a 70º, 1 preservativo, 2 ampolas de água bidestilada, 1 filtro, 2 carcasas, 2 carteiras de ácido cítrico e 1 saco de plástico com informação variada [49].

## 10. Preparação de Medicamentos

Ao longo dos anos, com o desenvolvimento da Indústria Farmacêutica, a preparação de manipulados tem vindo a perder a importância de outros tempos na Farmácia Comunitária. Assim, esta atividade está reservada a algumas situações específicas como sendo, por exemplo, a associação de substâncias ativas não disponíveis no mercado da área da

dermatologia. Como tal, na FP, a quantidade de manipulados preparada é muito reduzida baseando-se apenas em alguns produtos de dermocosmética e de alguns xaropes necessários para condições especiais. Sendo assim, durante o meu estágio apenas acompanhei a preparação de uma pomada de vaselina salicilada e de um xarope denominado solução de Joulie.

Os padrões atuais de qualidade na utilização de medicamentos manipulados estão enquadrados num sistema de boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados de acordo com normas e requisitos aprovadas pelo INFARMED e definidas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, que define manipulados como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparada e dispensada sob a responsabilidade de um Farmacêutico” [50, 51]. As receitas de medicamentos manipulados deverão ter a indicação, expressa pelo Médico, da palavra “Manipulado” ou “*f.s.a.*” (faça segundo a arte), não sendo permitida a prescrição nestas receitas de qualquer outro tipo de medicamento. Atendendo a que a prescrição de um medicamento manipulado implica descrição de vários componentes, podem ser utilizadas as diversas linhas da receita previstas para a prescrição de medicamentos diferentes (Anexo XIII) [23].

A utilização de manipulados pode consistir na preparação de medicamentos segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa Farmácia Comunitária ou em Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH), destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa Farmácia ou serviço, designados por preparado oficial; ou em medicamentos preparados numa Farmácia ou SFH segundo uma receita médica e destinados a um doente determinado, ou seja fórmulas magistrais [52].

O DL n.º 95/2004, de 22 de Abril, regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados e, segundo o seu Artigo 4º, ao preparar um medicamento manipulado, o Farmacêutico deve assegurar-se da qualidade da preparação [52]. O FGP, que surgiu com o intuito de padronizar, uniformizar e garantir a qualidade dos medicamentos preparados nas farmácias portuguesas, constitui também um suporte muito importante neste campo, devido ao estabelecimento de normas de preparação, embalagem, rotulagem e verificação, e ainda devido às especificações precisas para as matérias-primas. A lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados consta na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro, podendo ser referidos alguns exemplos de equipamento de laboratório como os almofarizes de vidro e de porcelana, os funis de vidro ou a pedra para a preparação de pomadas [52].

Embora antigamente fosse obrigatória a existência de determinadas matérias-primas no laboratório das farmácias, hoje a legislação já não exige que assim o seja, no entanto, só podem ser utilizadas na preparação de um medicamento manipulado matérias-primas inscritas na FPa, nas farmacopeias de outros Estados Partes na Convenção Relativa à Elaboração de Uma Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia Europeia ou na documentação científica compendial [52]. As matérias-primas devem possuir também um boletim analítico, que comprova que as mesmas cumprem com os requisitos da farmacopeia, onde a respetiva

matéria-prima se encontra descrita [3]. Na FP existe também um registo de movimento de matérias-primas.

No fim do processo de fabrico do manipulado, deve proceder-se a todas as verificações necessárias para garantir a boa qualidade final do medicamento manipulado, incluindo, no mínimo, a verificação dos caracteres organoléticos e os ensaios não destrutivos que se verifiquem necessários de acordo com a FPa. Os resultados destas verificações devem ser registados na respetiva ficha de preparação do medicamento manipulado (Anexo XIV) [3]. A Farmácia deve possuir documentação de suporte para registo das preparações efetuadas, número de lote, substâncias utilizadas e respetivo lote, modo de preparação, dados do utente e do prescriptor, controlo da qualidade, prazos de utilização e condições de conservação, bem como o cálculo do respetivo PVP, de acordo com a legislação em vigor, sendo que todos os medicamentos manipulados na Farmácia são identificados através de um número de lote que permite a sua rastreabilidade [3].

Uma vez preparados, os manipulados devem ser acondicionados em caixas, frascos ou papel, dependendo do estado físico, forma farmacêutica e volume, e estes medicamentos necessitam, por fim, de ser rotulados de acordo com a legislação em vigor [3] para que possuam toda a informação necessária ao doente. O rótulo deve indicar explicitamente o nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral), fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo Médico, número do lote atribuído ao medicamento preparado, prazo de utilização do medicamento preparado, condições de conservação do medicamento preparado, instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar» ou «uso externo» (em fundo vermelho), via de administração, posologia, identificação da Farmácia e identificação do Farmacêutico Diretor Técnico [51]. A ficha de preparação deve ser, posteriormente, arquivada por lote, e por um período mínimo de três anos.

O PVP dos medicamentos manipulados, preparados nas farmácias comunitárias, é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. A Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho, estabelece os critérios para o cálculo do PVP destes medicamentos [50]. Desta forma, o PVP dos medicamentos manipulados é o resultado da aplicação da fórmula: (Valor dos honorários + Valor das matérias-primas + Valor dos materiais de embalagem) x 1.3, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor (Anexo XV) [53].

Por fim, é ainda de referir que os medicamentos manipulados são passíveis de comparticipação, mantendo-se atualmente a comparticipação em 30% do seu preço para os preparados officinais incluídos na FPa ou no FGP e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis, referidas no Despacho n.º 18694/2010, de 16 de Dezembro, e de acordo com estabelecido no DL n.º 48-A/2010, de 13 de Maio [50].

## 11. Contabilidade e Gestão

Todos os meses, o receituário dos diversos organismos tem de sofrer um tratamento para que a Farmácia seja reembolsada relativamente ao montante da comparticipação facultado por cada um dos respetivos organismos. Durante o atendimento, o *Sifarma 2000*, atribui automaticamente um número e um lote a cada receita. Na impressão, no verso da receita, constam vários parâmetros como a identificação da Farmácia e Diretor Técnico, a data de aviamento e código de trabalho do colaborador responsável pelo aviamento, código do organismo participante, número da receita, lote e série, códigos de barras correspondentes aos medicamentos dispensados, juntamente com o nome da especialidade, forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem, custo de cada medicamento e encargos do utente e do organismo correspondente, custo total da receita e respetivos encargos totais do utente e do organismo participante (Anexo XVI).

Depois de conferidas, todas as receitas são separadas e organizadas por organismo participante e por número de lote, sendo cada lote constituído por 30 receitas [23]. Devem depois ser impressos os verbetes de identificação de cada lote emitidos pelo programa informático, no qual constam o nome da Farmácia e código, mês e ano, código-tipo e número sequencial do lote, quantidade de receitas, quantidades de etiquetas, PVP, encargos do utente, valor total a pagar pelo organismo participante [23]. Este documento deve ser carimbado e anexado às receitas integrantes naquele lote. Aquando a faturação mensal, e depois de fechados os lotes, é emitida para cada organismo uma relação resumo dos lotes, na qual estão contidos os mesmos dados do verbete de identificação de cada lote, mas relativamente à totalidade dos lotes constituintes de cada organismo, e a fatura mensal de medicamentos, em quadruplicado e em forma de tabela, na qual estão incluídas a identificação (nome e código), número de contribuinte, morada, localidade e código postal da Farmácia, data de emissão e assinatura, total do número de lotes, dos PVP, dos encargos relativos aos utentes e ao organismo participante e número da fatura [23].

As receitas relativas ao SNS devem ser remetidas mensalmente pelas farmácias à respetiva Administração Regional de Saúde (ARS) até ao dia 10 do mês seguinte, identificadas através de verbete de identificação de cada lote, relação resumo dos lotes e fatura global em duplicado e outra das faturas globais enviadas à ANF, até ao dia 15 do mesmo mês. Desta forma, a Farmácia irá receber da ANF, que é posteriormente reembolsada pela ARS, o valor respeitante à comparticipação dos medicamentos por parte do Estado Português. O tratamento das restantes receitas relativas a outros organismos participantes é em tudo semelhante ao anteriormente descrito, mas os vários lotes de receitas e os respetivos documentos são enviados à ANF que tem um papel intermediário entre a Farmácia e estes organismos. Desta forma, a ANF faz o pagamento dos valores relativos às comparticipações dos diferentes organismos à Farmácia e é depois reembolsada pelos mesmos.

Na FP é também impresso no fim do mês e em duplicado um mapa comprovativo de entrega do receituário do mês que é enviado à ANF. É depois devolvido à Farmácia o duplicado do documento que assegura por parte da ANF a correção do mesmo.

Relacionados com a gestão Farmácia, existem também diversos aspetos funcionais e legais, dos vários documentos contabilísticos, que devem ser tidos em conta, tal como outros termos incluídos no Anexo XVII.

## 12. Conclusão

A Farmácia Comunitária surge como um espaço de saúde de enorme importância para a sociedade, sendo o local mais próximo do utente e de mais fácil acesso. As farmácias portuguesas são unidades enquadradas no sistema nacional de prestação de cuidados de saúde, com direção técnica permanente de farmacêuticos [54]. A forma discreta com que o Farmacêutico desempenha a sua tarefa pode, muitas vezes, mascarar a eficácia e o profissionalismo da sua intervenção. Por isso, a relevância desta intervenção passa despercebida e, na maior parte das vezes, não é reconhecida a importância ao serviço prestado pela Farmácia e pelo Farmacêutico, enquanto especialista do medicamento e agente de saúde pública, tanto em terapia humana como em terapia animal [5]. A profissão farmacêutica acarreta uma enorme responsabilidade e exige a atualização contínua dos conhecimentos adquiridos sempre com o objetivo de promover a saúde e prevenir a doença, sendo importante não esquecer, contudo, a importância extrema da comunicação com utente para que seja estabelecida uma relação de confiança com este. Além disso, é extremamente relevante garantir toda a credibilidade da Farmácia. É, assim, necessária a promoção e manutenção de um sistema de qualidade, tendo como referências os Sistemas de Gestão da Qualidade, as BPF e o Código Deontológico dos Farmacêuticos, entre outros.

O estágio realizado na FP foi muito enriquecedor para a minha formação académica e permitiu aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Este estágio constituiu um elo de ligação essencial à realidade profissional, permitindo a familiarização com a dinâmica própria de uma Farmácia Comunitária.

## 13. Bibliografia

1. *Farmácia e a Comunidade*. Associação Nacional das Farmácias. Disponível em: [http://www.anf.pt/index.php?option=com\\_content&task=blogcategory&id=17&Itemid=98](http://www.anf.pt/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=17&Itemid=98). Consultado a 2 de Abril de 2014.
2. Portaria n.º 1429/2007 de 2 de Novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
3. *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*, 2009, Ordem dos Farmacêuticos.
4. Baretta, G.M.S., *A Atenção Farmacêutica nas Farmácias Comunitárias do Município de Campina Grande do Sul*. Visão Académica. 2: p. 106-112.
5. *Farmácia Comunitária*. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst\\_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909). Consultado a 2 de Abril de 2012.

6. Portaria n.º 31-A de 11 de Janeiro de 2011. Diário da República. Série I. N.º 7 de 11 de Janeiro de 2011.
7. Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de Agosto. Diário da República, 1.ª série. N.º 168 de 31 de Agosto de 2007.
8. Deliberação n.º414/CD/2007. INFARMED. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/ACTOS\\_SUJEITOS\\_A\\_PUBLICACAO\\_NO\\_SITE\\_DO\\_INFARMED/Delib\\_414\\_CD\\_2007.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/ACTOS_SUJEITOS_A_PUBLICACAO_NO_SITE_DO_INFARMED/Delib_414_CD_2007.pdf). Consultado a 1 de Abril de 2012.
9. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
10. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. Disponível em: <http://www.whocc.no/>. Consultado a 15 de Abril de 2012.
11. Despacho do Ministério da Saúde n.º 6914/98, de 24 de Março. Diário da República, 2ª série. N.º97, de Abril de 1998.
12. Despacho n.º 21844/2004, de 12 de Outubro. Diário da República, 2ª série. N.º252, de 26 de Outubro de 2004.
13. Decreto-Lei n.º 48 547, de 27 de Agosto de 1968. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
14. Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de Novembro. Diário da República, 1.ª série N.º 229, de 29 de Novembro de 2011.
15. Decreto-Lei n.º 48-A/2010 de 13 de Maio. Diário da República, 1.ª série. N.º 93 de 13 de Maio de 2010.
16. Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
17. *Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos*. Disponível em: [http://www.saudinha.com/parcerias/codigos\\_deontologicos/Codigo\\_Deontologico\\_farmacuticos.htm](http://www.saudinha.com/parcerias/codigos_deontologicos/Codigo_Deontologico_farmacuticos.htm). Consultado a 25 de Março de 2012.
18. Bonal, J., et al., 2.1. *Farmacia Clínica y Atención in Farmacéutica Hospitalaria - CD-Rom*, Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (FEFH), 3ªEd. p. 275-293.
19. Duque, D.C., *Relação Farmacêutico-Paciente: Um Novo Olhar*, Universidade Federal de Alfenas - Unifal - MG.
20. *Farmacovigilância*. Saiba mais sobre. INFARMED. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS\\_SOBRE/SAIBA MAIS\\_ARQUIVO/Farmacovigil%E2ncia.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS_SOBRE/SAIBA MAIS_ARQUIVO/Farmacovigil%E2ncia.pdf). Consultado a 30 de Abril de 2012.
21. A VALORMED. Disponível em [http://www.valormed.pt/index.php?option=com\\_content&view=article&id=26&Itemid=96](http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=96). Consultado a 24 de Março de 2012.
22. Portaria n.º 1501/2002, de 12 de Dezembro. Diário da República, I Série-B. N.º 287 de 12 de Dezembro de 2002.

23. *Normas Relativas à Prescrição de Medicamentos e aos Locais de Prescrição*. Farmácias e Administrações Regionais de Saúde Ministério da Saúde. Rev. 1 - Junho de 2003. Ministério da Saúde.
24. Portaria n.º 198/2011, de 18 de Maio. Diário da República, 1.ª série. N.º 96 de 18 de Maio de 2011.
25. *Dispensa de Receituário aos Beneficiários do SNS*. Anexo do Ofício Circular n.º 8378 de 29 de Junho de 2011.
26. Decreto-Lei n.º 118/92, de 25 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
27. Manuila, L., et al., *Psicotrópico*, in *Dicionário Médico 2004*, Climepsi Editores. p. 498.
28. Manuila, L., et al., *Estupefaciente*, in *Dicionário Médico 2004*, Climepsi Editores. p. 252.
29. Lei n.º 11/2012, de 8 de Março. Diário da República, 1.ª série. N.º 48 de 8 de Março de 2012.
30. Portaria n.º 193/2011 de 13 de Maio. Diário da República, 1.ª série. N.º 93 de 13 de Maio de 2011.
31. Decreto-Lei n.º 270/2002, de 2 de Dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
32. Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
33. Decreto-Lei n.º 209/94 de 6 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
34. Despacho n.º 17 690/2007. Diário da República, 2ª série. N.º 154 de 10 de Agosto de 2007.
35. Despacho n.º 8637/2002, de 20 de Março. Diário da República, 2ª série. N.º 99, de 29 de Abril de 2002.
36. Despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro. Diário da República, 2ª série. N.º 29, de 4 de Fevereiro de 2003.
37. Soares, M.A., *Medicamentos não prescritos - Aconselhamento farmacêutico*. 2ª ed. Vol. 1. 2002: Publicações Farmácia Portuguesa - Associação Nacional das Farmácias.
38. Decreto-Lei n.º 113/2010 de 21 de Outubro. Diário da República, 1.ª série. N.º 205 de 21 de Outubro de 2010.
39. *Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal (PCHC)*. INFARMED. Disponível: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS>. Consultado a 18 de Março de 2012.
40. Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de Junho. Diário da República, 1.ª série. N.º 118 de 21 de Junho de 2010.
41. Decreto-Lei n.º 217/2008 de 11 de Novembro. Diário da República, 1.ª série. N.º 219 de 11 de Novembro de 2008.
42. *Alimentação Especial*. Gabinete de Planeamento e Políticas do Ministério da Agricultura, Mar, Ambiente e Ordenamento do Território. Disponível em: [http://www.gpp.pt/RegAlimentar/Alim\\_especial/index.html](http://www.gpp.pt/RegAlimentar/Alim_especial/index.html). Consultado a 18 de Março de 2012.
43. Despacho n.º 4326/2008. Diário da República, 2ª série. N.º 35, de 19 de Fevereiro de 2008.

44. *Breastfeeding*. World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>. Consultado a 18 de Março de 2012.
45. Brasil, E.C., et al., *Nutracêuticos, Alimentos Funcionais e Fitoterápicos: o Uso das plantas na promoção, prevenção e restauração da saúde*. XI Encontro de Iniciação à Docência.
46. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de Julho. Diário da República, 1.ª série. N.º 145 de 29 de Julho de 2008.
47. Decreto-Lei n.º 237/2009 de 15 de Setembro. Diário da República, 1.ª série. N.º 179 de 15 de Setembro de 2009.
48. Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho. Diário da República, 1.ª série. N.º 115 de 17 de Junho de 2009.
49. *Programas de Troca de Seringas nas Farmácias 1993-2008*. Associação Nacional de Farmácias. Disponível em: [http://www.afplp.org/xfiles/scContentDeployer\\_pt/docs/articleFile185.pdf](http://www.afplp.org/xfiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile185.pdf). Consultado a 31 de Março de 2012.
50. *Medicamentos Manipulados*. INFARMED. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/INSP/ECCA/MEDICAMENTOS\\_MANIPULADOS/MANIPULADOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/INSP/ECCA/MEDICAMENTOS_MANIPULADOS/MANIPULADOS). Consultado a 6 de Abril de 2012.
51. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
52. Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de Abril. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
53. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
54. *Farmácia em Portugal*. Associação Nacional de Farmácias. Disponível em: [http://www.anf.pt/index.php?option=com\\_content&task=blogcategory&id=107&Itemid=107](http://www.anf.pt/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=107&Itemid=107). Consultado a 2 de Abril de 2012.

# Capítulo III - Farmácia Hospitalar

## 1. Introdução

Segundo o Decreto-Lei (DL) n.º 44 204/1962, de 2 de Fevereiro, designa-se por Farmácia Hospitalar o “conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber sendo estas atividades exercidas através de Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH)”. Estes serviços constituem departamentos com autonomia técnica, sem prejuízo de estarem sujeitos à orientação geral dos órgãos da administração, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício, sendo que em cada região e em cada zona hospitalar devem ser estabelecidos meios convenientes para uma eficiente colaboração funcional e científica dos mesmos [1]. Os SFH, regulamentados pelo DL anteriormente referido, constituem assim uma estrutura importante dos cuidados de saúde dispensados em meio hospitalar [2]. A Farmácia Hospitalar surge, assim, como um serviço de abrangência assistencial técnico-científica e administrativa, onde se desenvolvem atividades ligadas à produção, ao armazenamento, ao controlo, à dispensa e a distribuição de medicamentos e produtos às unidades hospitalares, bem como à orientação de doentes internados e em ambulatório visando sempre a eficácia da terapêutica, além da redução dos custos, voltando-se, também, para o ensino e para a pesquisa, propiciando um vasto campo de aprimoramento profissional [3].

O objetivo principal da Farmácia Hospitalar é prestar serviços ao doente, com a finalidade de dispensar medicamentos seguros [4]. O medicamento adquire hoje uma dimensão especial no contexto global da medicina e o Farmacêutico Hospitalar é o profissional que, habilitado com o grau de especialista, é responsável pela problemática do medicamento a nível hospitalar. Assim, o seu perfil profissional orienta-o para o exercício em áreas profissionais específicas, preconizadas a nível mundial como sendo parte integrante do exercício Farmacêutico Hospitalar: organização e gestão, distribuição e informação, farmacotecnia, controlo de qualidade, farmacovigilância, ensaios clínicos (EC) em meio hospitalar, farmacocinética, radiofarmácia, atividades complementares de farmácia clínica e cuidados farmacêuticos, sem esquecer o seu importante papel como formadores [5].

Este relatório pretende resumir os conhecimentos práticos e teóricos adquiridos, durante a realização do estágio em Farmácia Hospitalar, tanto acerca da organização quanto do funcionamento dos SFH, e que proporcionou o contacto com as diversas áreas em que o Farmacêutico se encontra inserido.

## 2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

A gestão de medicamentos é o conjunto de procedimentos realizados pelos SFH, que garantem aos doentes do Hospital o bom uso e dispensa dos medicamentos em perfeitas condições [6]. Assim, o principal objetivo da gestão, aprovisionamento e logística integrada é a satisfação das necessidades terapêuticas dos doentes com a melhor utilização dos recursos disponíveis, sem interrupções nem atrasos [7, 8]. É da responsabilidade dos SFH a aquisição, preparação, controlo e conservação dos medicamentos, bem como a participação nas comissões de seleção e implementação de um sistema racional e seguro de distribuição destes. Esta atividade é extremamente importante no sentido de rentabilizar os recursos e minimizar os custos e desperdícios. Para isso, os fornecimentos efetuados pelos laboratórios devem ser adequados aos consumos previstos no Hospital [8]. No Centro Hospitalar Cova da Beira EPE (CHCB), o setor da logística é responsável pela seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição dos medicamentos - com exceção da distribuição individual diária em dose unitária, da distribuição em ambulatório e dos circuitos especiais de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) e hemoderivados. A aquisição dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos é da responsabilidade do Farmacêutico Hospitalar, devendo ser efetuada pelos SFH em articulação com o serviço de aprovisionamento [6, 9].

### 2.1. Seleção de medicamentos

A seleção de medicamentos é um processo contínuo, multidisciplinar e participativo, que tem por objetivo a aquisição dos medicamentos mais adequados às necessidades farmacoterapêuticas dos doentes da responsabilidade do Hospital (internamento e ambulatório), tendo em conta a qualidade, segurança, eficácia, eficiência e economia [8]. A seleção de medicamentos para o Hospital é realizada tendo em conta o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e o Guia Terapêutico do CHCB, e de acordo não apenas com as necessidades terapêuticas dos doentes do Hospital e a melhoria da sua qualidade de vida, mas também com critérios farmacoeconómicos [6]. O FHNM é uma publicação oficial de divulgação no âmbito dos serviços de saúde que o adotem e que, através da seleção, feita por peritos, dos medicamentos que à luz de determinado conjunto de critérios foram considerados como os mais aconselháveis, tem como objetivo ajudar o médico a escolher o medicamento a prescrever, fornecendo-lhe, para isso e numa perspetiva de orientação e disciplina terapêutica, uma informação clara e isenta sobre o mesmo [10]. Durante o meu estágio foi-me explicado este processo de seleção de medicamentos no CHCB.

### 2.2. Sistemas e Critérios de Aquisição

A aquisição dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos é fundamental para que as necessidades de assistência aos doentes sejam satisfeitas, de forma eficaz, e em tempo útil. Esta é da responsabilidade do Farmacêutico Hospitalar, devendo ser efetuada pelos SFH em articulação com o serviço de aprovisionamento [2]. A aquisição dos

vários medicamentos é realizada através da abertura de concursos legislados e que estão dependentes dos limites financeiros anuais. Desta forma, existem vários tipos de concursos para a aquisição de produtos, que obedecem a regulamentos rígidos e são suportados pelo DL n.º 197/99: concurso público centralizado - tem por base o catálogo temático da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), envolve os maiores recursos financeiros e a sua abertura é publicada em Diário da República, anualmente; concurso público limitado (da instituição) - realizado para medicamentos não introduzidos no concurso público, no início do ano, ou para aqueles que não constem no FHNM, pode ser aberto em qualquer altura do ano e é realizado apenas entre um determinado número de entidades contactadas; negociação direta com laboratórios - por artigo ou em “pacote”, com ou sem “rappel financeiro” (descontos em quantidade); consultas diretas - através do contacto com as empresas titulares da autorização de introdução no mercado (AIM) de forma a pedir informação acerca dos preços dos medicamentos e das condições de compra; e compras urgentes a fornecedores - efetuadas diretamente às farmácia comunitárias, por exemplo, para que necessidades urgentes e pontuais sejam rapidamente colmatadas [11].

No CHCB, apenas podem ser adquiridos os medicamentos incluídos no Guia Terapêutico do Hospital. A aquisição é, assim, iniciada com a avaliação da quantidade de medicamentos a adquirir. Esta avaliação é efetuada tendo em conta o tipo de produto (A, B ou C), os seus históricos de consumo (regular, irregular ou pontual), *stocks* existentes, recursos disponíveis, condições de fornecedores, instruções do conselho de administração (CA) e do aprovisionamento, e do tipo de aquisição. Segundo a curva ABC, os *stocks* são classificados em: classe A - os de maior importância, valor ou quantidade, correspondendo a 20% do total; classe B - aqueles com importância, quantidade ou valor intermédio, correspondendo a 30% do total; e classe C - os de menor importância, valor ou quantidade, correspondendo a 50% do total [12].

Deve ser sempre definido um ponto de encomenda para cada produto. O pedido de compra dos medicamentos deve ser efetuado informaticamente pelo Farmacêutico responsável. Esse pedido é depois recebido pelo serviço de aprovisionamento, o qual procede à emissão da nota de encomenda. Esta nota deve ser assinada pelo CA e depois encaminhada para os fornecedores via *fax*. Deve também ser realizado o cabimento pelos serviços financeiros, ou seja, o Hospital deve assumir a responsabilidade pelo pagamento dos produtos encomendados [9]. Durante o estágio curricular acompanhei e tomei conhecimento do processo de aquisição de produtos farmacêuticos e colaborei na realização de um levantamento de informação acerca dos fornecedores dos medicamentos *per os* disponíveis no CHCB, com o intuito de elaborar tabelas informativas para os serviços clínicos (SC) acerca da possibilidade ou não de estes medicamentos poderem ser triturados para administração.

### 2.3. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos

Os SFH, como porta de entrada de produtos farmacêuticos no Hospital, devem garantir a qualidade dos produtos recebidos. Assim, todos estes devem ser sujeitos a um apertado

controlo em termos de verificação de conformidade [8, 9]. No CHCB, a receção de encomendas é realizada numa área disponível para o efeito por um Técnico de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), conjuntamente com um representante do aprovisionamento [9]. No caso de a encomenda ser entregue numa embalagem lacrada (estupefacientes, psicotrópicos, benzodiazepinas, EC e hemoderivados) esta será rececionada pelo Farmacêutico Hospitalar e o documento que a acompanha, guia de remessa ou fatura, é devidamente arquivado nos SFH. Os produtos termolábeis têm prioridade sobre os restantes. Os SFH devem efetuar a conferência qualitativa e quantitativa dos produtos farmacêuticos rececionados com a guia de remessa ou fatura e, desta última, com a respetiva guia de receção, de forma a detetar quaisquer erros ou faltas [2, 6, 9]. Além disso, devem ser também verificados os lotes e os prazos de validade [9]. Os derivados do plasma, interferões e matérias-primas devem ser acompanhados dos certificados de análise e, eventualmente, da ficha de dados de segurança [9]. Os hemoderivados devem também fazer-se acompanhar dos certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P), ficando estes arquivados juntamente com a respetiva fatura em *dossiers* específicos [2]. Nestes documentos é exigido que conste o número do lote ao qual o produto pertence. A documentação científica deve ser conferida, registada e arquivada. Todos os produtos são posteriormente encaminhados para o armazém central onde são arrumados, tendo em conta critérios técnicos como as condições especiais de armazenamento e segurança especial dos medicamentos, e onde é efetuado o registo de entrada do produto no sistema informático [2].

Durante o meu estágio tive oportunidade de acompanhar e colaborar na receção e conferência das encomendas que chegam diariamente aos SFH do CHCB.

## 2.4. Armazenamento

O armazenamento constitui um aspeto de grande importância na Farmácia Hospitalar, pois deste depende a qualidade de todo o sistema de dispensa. O *stock* imobilizado no armazém dos SFH, tanto em termos económicos, como de qualidade, representa uma responsabilidade acrescida em termos da garantia de condições de segurança para o seu armazenamento [8]. Assim, os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos devem ser acondicionados de modo a garantir as condições necessárias de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança de que necessitam [2].

No CHCB, os diversos produtos farmacêuticos encontram-se distribuídos por vários armazéns existentes nos SFH. Desta forma, existe o armazém central (10), que funciona como o centro de distribuição dos produtos para os restantes armazéns; a farmácia satélite do Hospital do Fundão (11); o armazém da dose unitária (12); o armazém da farmacotecnia (13); os *Pyxis*<sup>TM</sup> do bloco operatório (14), da urgência pediátrica (15), da urgência do serviço de observação (16) e da urgência geral (17), considerados armazéns avançados dos SFH; o armazém de quarentena (18); e o armazém do ambulatório (20). Depois de serem rececionados, os medicamentos e outros produtos farmacêuticos são acondicionados pelos diversos setores e prateleiras por ordem alfabética da sua denominação comum internacional

(DCI) e identificados por etiquetas com código de barras, e de acordo com o princípio do FEFO - “*first expire - first out*” [2, 6]. Este procedimento é realizado pelo Assistente Operacional (AO) sob a orientação do TDT, com exceção dos MEP em que é realizado por este último [9].

O armazém central é constituído por estantes deslizantes que se encontram divididas em diferentes áreas. O setor geral encontra-se subdividido nos diferentes grupos específicos: medicamentos gerais organizados por ordem alfabética, hemoderivados, leites para pediatria, produtos para estomatologia, anticoncepcionais, antibióticos, tuberculostáticos, colírios, anestésicos, material de penso e medicamentos com saída no setor do ambulatório. A área das reservas é composta por artigos cuja quantidade não permite o seu acondicionamento no espaço que lhes é destinado. Além destas áreas, no armazém central, existem outras destinadas à alimentação entérica e parentérica, às matérias-primas (laboratório), aos injetáveis de grande volume, aos desinfetantes, aos produtos inflamáveis, e aos MEP (cofre metálico de dupla fechadura) [9]. Existem também gavetas de apoio com os medicamentos de maior rotatividade. Os citotóxicos armazenados nos diferentes locais têm uma barreira de proteção de forma a evitar a sua queda acidental, existindo também um estojo de emergência destinado à utilização em caso de derrame destes produtos [2, 6]. Os produtos inflamáveis encontram-se acondicionados num local individualizado do armazém, devidamente sinalizados, com acesso pelo interior com porta corta-fogo de fecho automático, a abrir para fora, paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo e chão impermeável, inclinado, rebaixado e drenado para a bacia coletora, não ligada ao esgoto [2]. Além disso, o espaço deve possuir detetor de fumo, sistema de ventilação e chuveiro de deflagração automática [6]. Os medicamentos e reagentes que necessitam de refrigeração encontram-se armazenados em câmaras frigoríficas ou frigoríficos devidamente apetrechados com um sistema de controlo e registo de temperatura e com um sistema de alarme automático acionado quando as temperaturas ultrapassam os 8°C [2, 6].

Quando for justificado, ou seja, quando os medicamentos não contêm a informação necessária para a distribuição em dose unitária, devem ser devidamente rotulados. A emissão, impressão e validação do rótulo é efetuada pelo TDT, sendo a rotulagem da responsabilidade do AO [9]. Neste setor, durante o meu estágio, colaborei na rotulagem de diversos medicamentos e na arrumação dos diversos produtos nos respetivos locais de armazenamento.

#### 2.4.1. Controlo de *stocks* e de prazos de validade

No CHCB, é verificada mensalmente a existência de produtos cuja validade expire dentro de 4 meses. Depois de emitida a lista onde constem estes produtos, é verificada a sua existência e localização. Os produtos cujo lote ainda exista nos SFH são incluídos numa lista elaborada por um TDT que é posteriormente enviada ao Farmacêutico responsável, para que este último analise se o produto é ainda passível de ser consumido ou então para que entre em contacto com os laboratórios para uma possível troca ou crédito desses produtos ou com outros hospitais, de maiores dimensões ou com consumo previsível, para a colocação dos

artigos do grupo A não aceites [9, 12]. As quantidades que não podem ser devolvidas, por se encontrarem já abertas ou reembaladas, por exemplo, são abatidas mensalmente e é enviado um relatório ao CA [9]. Tendo em conta as listagens mensais efetuadas, são retirados todos os meses os produtos cujo prazo de validade se encontra prestes a expirar. Além destas auditorias qualitativas realizadas mensalmente, devem ser efetuadas auditorias quantitativas dos produtos farmacêuticos existentes nos vários armazéns. Desta forma, é realizada a contagem dos produtos existentes, e o valor obtido comparado com o existente informaticamente. No armazém central (10) e no armazém da dose unitária (12) são efetuadas auditorias internas diárias ao *stock* físico. De terça a quinta-feira as auditorias são realizadas tendo em conta a classificação ABC. À segunda e sexta-feira apenas se procede às contagens no armazém 10, tendo em conta alguns grupos terapêuticos específicos. O controlo das validades/conservação e quantidades de medicamentos existentes nos SC deve ser realizado de 3 em 3 meses [9].

Durante a minha passagem pelo armazém central dos SFH do CHCB tive a oportunidade de participar na contagem diária dos *stocks*, comparando o resultado da contagem com o *stock* da aplicação informática, e na conferência dos prazos de validade dos medicamentos existentes. Este procedimento permite o despiste de erros e a respetiva correção.

### 3. Distribuição

Os SFH são responsáveis pela obtenção, distribuição e controlo de todos os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos, utilizados no Hospital, quer para doentes em regime de internamento, quer em regime de ambulatório [2]. Existem vários tipos de distribuição que devem ser distinguidos como o sistema tradicional ou clássico, o sistema de reposição de níveis de *stock* por carregamento e troca de carros, a distribuição semiautomática através de sistema *Pyxis*<sup>TM</sup>, a dose unitária e a distribuição em ambulatório. No CHCB, o setor da logística, é responsável pela distribuição de medicamentos a partir do armazém central dos SFH para os armazéns periféricos e para os SC, quer através de uma requisição eletrónica (sistema clássico) ou por carregamento e troca de carros (reposição de *stocks* nivelado), ambos a partir de um *stock* pré-definido, quer por distribuição semiautomática através de sistema *Pyxis*<sup>TM</sup> [9]. A distribuição de medicamentos tem vários objetivos como a diminuição de erros relacionados com a medicação, a racionalização dos custos com a terapêutica ou a garantia do cumprimento da prescrição [2].

#### 3.1. Sistema tradicional ou clássico

Neste sistema é definido um *stock* quantitativo e qualitativo a existir no serviço ou armazém periférico dos SFH, entre o Farmacêutico, o Diretor do Serviço e o Enfermeiro chefe, ou por acordo com as diferentes áreas dos SFH, no caso dos armazéns periféricos [2, 6, 9]. O pedido de reposição destes *stocks* é realizado eletronicamente pelo Enfermeiro chefe ou seu substituto legal, ou pelo Farmacêutico responsável pelo setor, no que diz respeito aos armazéns periféricos. Desde que o pedido seja efetuado até às 14h, a reposição dos *stocks* é

realizada no próprio dia [9]. Depois de ser efetuada a conferência dos pedidos, deve ser dada a saída informática dos medicamentos e proceder-se à entrega dos mesmos, ao local em questão, por um AO [2, 6, 9]. Este sistema de distribuição encontra-se em vigor para todos os *stocks* de apoio à dose unitária existentes nas enfermarias com internamento, consultas externas, serviços de apoio clínico, hospital de dia, injetáveis de grande volume, desinfetantes, pomadas e cremes de uso geral e armazéns periféricos dos SFH [9]. Durante o meu estágio tive a oportunidade de satisfazer diversos pedidos de reposição de *stock* efetuados pelos diversos SC do CHCB.

### **3.2. Sistema de reposição de níveis de *stock* por carregamento e troca de carros**

Da mesma forma que o anteriormente referido, também neste sistema é definido um *stock* quantitativo e qualitativo a existir em cada serviço. No entanto, neste sistema, existem carros onde os medicamentos são armazenados, sendo os mesmos levados para reposição nos SFH, com uma periodicidade definida, para que os medicamentos estejam sempre disponíveis no serviço. Os produtos são repostos nos carros, com o auxílio de um leitor ótico, que efetua a sua saída automática do armazém, de acordo com os níveis máximos de *stock* definidos. As validades dos produtos existentes nos carros são verificadas mensalmente. No CHCB, este sistema de distribuição é aplicado aos seguintes SC: unidade de cuidados intensivos, unidade de acidentes vasculares cerebrais, neonatologia, unidade de cirurgia de ambulatório, urgência obstétrica e viatura médica de emergência e reanimação [9]. Durante o meu estágio colaborei no carregamento dos carros destinados aos diversos SC e participei na conferência dos prazos de validade dos medicamentos e produtos farmacêuticos existentes nos mesmos.

### **3.3. Distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*<sup>TM</sup>**

Este consiste num sistema de dispensa semiautomática de medicamentos, composto por um conjunto de armários controlados eletronicamente, geridos por um *software* e interligados às aplicações existentes no Hospital. Também neste sistema de distribuição é previamente definido um *stock* quantitativo e qualitativo e uma periodicidade de reposição nos SC. Sempre que os medicamentos pretendidos são removidos do *Pyxis*<sup>TM</sup>, pela equipa de enfermagem, é gerado um consumo [9]. Desta forma, sempre que o medicamento atinge um valor mínimo de *stock* vai automaticamente constar na listagem de mínimos. A reposição é efetuada pelo TDT nos dias estabelecidos, depois de impressa a listagem de reposição [9]. Estas listagens devem conter o nome do medicamento, a quantidade máxima que a gaveta do *Pyxis*<sup>TM</sup> deve conter do respetivo medicamento, a quantidade mínima, a quantidade existente na gaveta e a quantidade a repor. Sempre que existam discrepâncias, compete ao Farmacêutico responsável a sua análise e transmissão da informação ao Enfermeiro chefe do respetivo SC, de forma a planear medidas corretivas. O controlo de validade dos produtos deve ser realizado mensalmente, através da impressão de uma listagem pelo TDT responsável

[9]. No CHCB, os *Pyxis*<sup>TM</sup> encontram-se localizados no bloco operatório, na urgência do serviço de observação, na urgência geral e na urgência pediátrica.

Nesta atividade, da responsabilidade do armazém central, colaborei na preparação da medicação destinada aos *Pyxis*<sup>TM</sup> existentes nos diferentes SC e no armazenamento da mesma no *Pyxis*<sup>TM</sup> existente no bloco operatório.

### 3.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

O Despacho conjunto, de 30 de Dezembro de 1991, publicado no Diário da República n.º 23 - 2ª série, de 28 de Janeiro de 1992, converteu em imperativo legal o sistema de distribuição individual em dose unitária [8]. Este sistema surge como forma de aumentar a segurança no circuito do medicamento, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir os riscos de interações, racionalizar a terapêutica, permitir aos enfermeiros maior dedicação aos cuidados dos doentes, e menos aos aspetos de gestão relacionados com os medicamentos, atribuir de forma mais correta os custos e reduzir os desperdícios [2]. Para que seja aplicado é necessária a distribuição diária de medicamentos, em dose individual diária, para um período de 24 horas, cedida em gavetas individualizadas para o doente em questão [2, 6]. No CHCB, a preparação destas gavetas, nos SFH, é realizada na sala da dose unitária, específica para o efeito, equipada com o sistema semiautomático - KARDEX. Algum *stock* é acondicionado em gavetas, estantes, boxes e frigorífico. O KARDEX é um sistema extremamente útil, que efetua a dispensa dos medicamentos por DCI, indicando a localização dos medicamentos, a quantidade e o doente em questão. Para a reembalagem de formas orais sólidas está também disponível o sistema semiautomático *Fast Dispensing System* (FDS).

Este sistema de distribuição permite que o Farmacêutico intervenha na farmacoterapia, uma vez que é responsável pela interpretação e validação da prescrição médica, preferencialmente informática, originando a elaboração do perfil farmacoterapêutico [8]. A prescrição deve conter a data, identificação do doente e do médico, designação do medicamento por DCI, respetiva dose, forma farmacêutica e via de administração e outras informações consideradas relevantes como diagnóstico e alergias. Esta validação tem como objetivo a deteção de possíveis duplicações, doses, vias ou frequências incorretas, interações, alergias, cumprimento do Guia Farmacoterapêutico do CHCB e prescrição de antibióticos de uso restrito sem preenchimento da respetiva justificação obrigatória [9]. As unidades de cuidados intensivos e de acidentes vasculares cerebrais possuem um sistema informativo incompatível com o sistema de gestão integrada do circuito do medicamento (SGICM). Desta forma, embora as prescrições possam ser feitas informaticamente, antes da validação, é necessário que se proceda à sua transcrição, tal como acontece com as prescrições manuais. Relativamente às perfusões, é necessário que seja calculado o número de ampolas necessário para enviar e diluir no soro. Este cálculo é efetuado tendo em conta a velocidade de perfusão e a dose, sendo importante a avaliação da sua estabilidade no fluido em que são diluídas durante as 24 horas de perfusão.

Depois de efetuada a validação, o Farmacêutico procede à emissão e impressão do perfil farmacoterapêutico do doente. A informação destes mapas é também enviada para os sistemas KARDEX e FDS de forma a iniciar a distribuição. A preparação das gavetas é depois realizada sob responsabilidade dos TDT, com o auxílio de AO. Estas gavetas devem estar devidamente identificadas com o nome, processo, data de nascimento, cama e serviço onde o doente se encontra [9]. A identificação do medicamento deve constar obrigatoriamente, em cada embalagem unitária: DCI, dosagem, prazo de validade e lote de fabrico [6]. Os medicamentos de maiores dimensões que não possam ser acondicionados nas gavetas são enviados para o serviço em caixas próprias e devidamente identificados de forma semelhante às gavetas. As gavetas devem ser, por fim, devidamente conferidas pelo Farmacêutico, de forma a garantir a não existência de quaisquer erros, devendo ser registadas as conformidades e não conformidades para o controlo da qualidade [9].

Cada serviço de enfermaria tem uma hora estipulada, estabelecida com os SFH, para a entrega dos medicamentos da dose unitária [6]. Até às 19 horas são validadas as prescrições *online* e enviada a medicação aos SC em que não exista *stock*. Os medicamentos são entregues nas respetivas enfermarias por um AO, devendo ser imputada a sua saída no sistema informático. Após essa hora, apenas podem ser entregues medicamentos de carácter urgente a partir de uma requisição informática [6], recorrendo-se ao Farmacêutico de prevenção, ou então o Enfermeiro recorre ao *stock* de apoio existente nas enfermarias, caso exista. Apenas são entregues quantidades suficientes até ao horário de entrega da próxima cassette. As devoluções de medicamentos não administrados, que vêm nas gavetas devolvidas aos SFH, são contabilizadas e revertidas informaticamente no perfil do doente, e sob a responsabilidade de um TDT. Aos fins de semana e feriados, a dose unitária deve ser preparada na sexta-feira anterior, em duplicado ou triplicado (48 horas ou 72 horas) [2], de acordo com a necessidade verificada, em gavetas devidamente identificadas com o dia a que devem ser entregues nos SC pelo AO. A medicação preparada é atualizada diariamente.

Além da distribuição, o setor da dose unitária é também responsável pelas atividades de Farmácia Clínica e de Farmacocinética Clínica.

Durante a passagem por este setor no período de estágio foi-me permitido acompanhar a validação diária das prescrições médicas pelo Farmacêutico e participar na conferência das cassetes relativas aos diversos SC; na realização de alterações às prescrições existentes, de novos internamentos e de mudanças de cama dos doentes; na satisfação dos pedidos urgentes efetuados pelos SC; e no registo de não conformidades (registo de erros) relativas às atividades desenvolvidas.

### **3.5. Distribuição Personalizada**

Este tipo de distribuição ocorre quando existe um pedido de medicação específico para um determinado doente, quando o SC requisitante não possui o sistema de distribuição individual diária em dose unitária, como é o caso da unidade de imunohemoterapia.

### 3.6. Distribuição a Doentes em Ambulatório e de Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial (Estupefacientes e Hemoderivados)

O setor de ambulatório do Hospital Pêro da Covilhã, do CHCB, é responsável pela distribuição de medicamentos sujeitos a regime de ambulatório e de medicamentos sujeitos a circuitos especiais, como os psicotrópicos e estupefacientes e os hemoderivados. Este setor funciona de segunda-feira a sexta-feira das 9 às 19 horas e ao sábado entre as 9 e as 16 horas. A dispensa dos medicamentos prescritos em regime de ambulatório, efetuada pelo Farmacêutico Hospitalar, é realizada em instalações reservadas e numa zona de fácil acesso ao exterior, com as condições adequadas para a dispensa e conservação dos medicamentos [2, 6, 9]. Desta forma, a sala de trabalho está bem iluminada, com temperatura e humidade adequadas à correta conservação dos medicamentos, proporcionando simultaneamente o bem-estar do funcionário e do utente [6]. A área de armazém desta secção, denominada de armazém 20, está equipada com armários, dois frigoríficos, o dispensador automatizado “Consis” e um cofre metálico de duas fechaduras, exclusivo para os MEP. A sala e as arcas frigoríficas possuem um *logger* de temperatura, que permite a sua monitorização constante. As contagens de *stocks* são realizadas semanalmente, confrontando a contagem com o que consta no programa informático. A contagem de MEP, efetuada tanto no armazém 20 quanto no armazém geral, ocorre uma vez por semana e sempre com a presença de um Farmacêutico e de um Assistente Técnico [9]. Mensalmente são também verificados os MEP existentes nos SC e controladas as validades. No caso de existirem medicamentos de validade reduzida, estes são substituídos por outros de validade superior, sendo os anteriores encaminhados para os SC onde o seu consumo seja superior. Durante o estágio tive a oportunidade de participar nas duas atividades anteriormente referidas.

O ambulatório dispõe também de um sistema informático, que garante a confidencialidade dos dados, e que permite, consultar o histórico das dispensas e avaliar a *compliance* do doente [2, 6, 9].

#### 3.6.1. Distribuição de medicamentos a doentes em ambulatório

A dispensa de medicamentos a doentes em regime ambulatório, por parte dos SFH, surge da necessidade de se fazer face a situações de emergência em que o fornecimento dos mesmos não possa ser assegurado pelas farmácias comunitárias; da necessidade de vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas, e terapêuticas prescritas em estabelecimentos de cuidados de saúde diferenciados, em consequência de efeitos secundários graves; da necessidade de assegurar a adesão dos doentes à terapêutica; e também pelo facto da comparticipação de certos medicamentos só ser a 100% se forem dispensados pelos SFH [2, 6, 9]. Desta forma, para melhorar a prestação de cuidados de saúde, em qualidade, oportunidade e comodidade para o cidadão, torna-se necessário permitir que as farmácias hospitalares possam ser autorizadas a dispensar medicamentos, com fundamento em critérios clínicos e em razões de natureza social, nas ocorrências de atendimento em serviço de urgência [13], e no momento da alta, sempre que se justifique.

De acordo com o DL n.º 44 204/1962, de 22 de Fevereiro, apenas é permitida a venda de medicamentos ao público quando a) na localidade não exista Farmácia particular, b) nos casos de situações de emergência individual ou coletiva que permitam constatar não haver no mercado local os medicamentos necessários, ou ainda c) quando as farmácias pertençam à Santa Casa da Misericórdia detentora de alvará de venda ao público [1].

Para a dispensa destes medicamentos é necessária uma prescrição médica (manuscrita ou eletrónica), devidamente preenchida, emitida por um médico do CHCB [9]. Como exceção a esta situação podem ser referidos os medicamentos biológicos, para o tratamento da artrite reumatóide, por exemplo, cuja prescrição, segundo o Despacho n.º 18419/2010, pode ser efetuada em consultas especializadas, noutros hospitais ou em consultórios particulares. A prescrição eletrónica apresenta as vantagens de garantir a adesão a formulários, ou linhas orientadoras de prescrição, e diminuir o número de erros associados [2]. A prescrição médica deve ter a identificação do doente e do médico, do local da prescrição, data de emissão, dose, posologia, DCI e forma farmacêutica. Além disso, deve conter a indicação da duração do tratamento ou a data da próxima consulta, de forma a fornecer informação acerca do número total de unidades do medicamento a dispensar ao doente [9]. Em caso de qualquer dúvida, que não permita a validação da prescrição, o médico é contactado. Deve ser verificado o suporte legal de prescrição do medicamento de acordo com a legislação em vigor (Anexo XVIII); a autorização do CA, como é o caso de medicamentos manipulados ou destinados ao tratamento de hepatite B; ou a autorização doente a doente pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), no caso, por exemplo, de medicamentos biológicos como o omalizumab, adalimumab, etanercept, entre outros.

No ato da dispensa deve ser confirmado o medicamento, verificada a embalagem, o rótulo, e o prazo de validade [2]. Deve também ser anotado o lote e quem levantou o medicamento. No fim do processo é fornecida informação escrita sob a forma de folhetos ou de pictogramas, acompanhada de informação verbal (Anexo XIX) [9]. Os pictogramas surgem como imagens simples que têm o propósito de transmitir informação importante, de forma simples, como “tomar antes das refeições” ou “guardar no frigorífico”, de forma a facilitar a compreensão dos doentes que não sabem ler. A medicação dispensada é, depois, registada informaticamente no processo do doente, sendo fornecido, no final, um número de imputação correspondente a cada cedência. As cedências são conferidas pelo Farmacêutico no dia seguinte à dispensa. As receitas manuscritas são arquivadas nos *dossiers* correspondentes à especialidade em questão, com exceção dos medicamentos biológicos cujo arquivo é feito por medicamento. As receitas eletrónicas ficam disponíveis informaticamente [9]. Cada *dossier* é dividido em “receitas parcialmente fornecidas”, onde podem também constar as segundas e terceiras vias das receitas, e “receitas totalmente fornecidas”, para serem posteriormente arquivadas.

No setor do ambulatório é realizado o seguimento farmacoterapêutico de doentes com determinadas patologias, como a esclerose múltipla ou hepatite C, de forma a proporcionar um maior controlo de patologias crónicas e de fármacos com elevado valor económico e

avaliar não só a adesão à terapêutica, mas também garantir a disponibilidade e continuidade do tratamento e o controlo de *stocks*, para que a medicação nunca falte ao doente [9]. É também efetuado o registo mínimo de medicamentos biológicos, a ser reportado mensalmente ao INFARMED, e segundo o legislado no Despacho n.º 18419/2010. De acordo com o anexo do Despacho n.º 1845/2011, neste registo, e no CHCB, são incluídos os seguintes medicamentos: etanercept, adalimumab, infliximab, ustecinumab e golimumab [14].

No CHCB, é apenas dispensada a medicação referente a um mês, com a exceção dos contraceptivos, dispensados por três meses. Sempre que o doente resida a mais de 25 km do Hospital a medicação é enviada por correio e mensalmente ao doente, exceto no caso de produtos com baixo valor económico, como por exemplo o anastrozol (comprimidos de 1 mg) e o tamoxifeno (comprimidos de 20 mg), que são enviados em quantidades relativas a dois meses de tratamento. A exceção a este procedimento inclui os medicamentos de elevado valor económico, medicamentos que necessitam de frigorífico e os contraceptivos [9].

Todo o receituário faturável, ou seja, aquele cujos encargos sejam remetidos para um subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade pública ou privada, deve ser enviado para a faturação [9]. Dentro destas categorias encontram-se medicamentos biológicos prescritos em consultório particular, faturados à administração regional de saúde (ARS) competente, ou em outro Hospital, faturados ao Hospital prescritor, ao abrigo do Despacho n.º 18419/2010, e de medicamentos destinados ao tratamento da esclerose múltipla e de hepatite C, faturados à ACSS. Nestes casos, é realizada a faturação diária para os serviços financeiros e as listagens entregues quinzenalmente.

Relativamente à distribuição de medicamentos a doentes em ambulatório, durante o meu estágio, tive a oportunidade de acompanhar e auxiliar na dispensa de medicamentos a doentes provenientes das consultas externas do CHCB e no aconselhamento prestado pelo Farmacêutico ao doente. Além disso, participei na conferência diária das receitas, na receção, conferência, armazenamento e controlo dos prazos de validade dos *stocks de* medicamentos destinados ao ambulatório, no envio das listagens de medicamentos faturáveis para os serviços financeiros e na preparação e envio da medicação pelo correio aos doentes. Neste setor tive também a oportunidade de acompanhar o seguimento farmacoterapêutico a doentes com patologias crónicas, que tem como objetivo avaliar tanto a adesão à terapêutica quanto controlar os *stocks* existentes na Farmácia. Por fim, colaborei ainda na realização de um trabalho sobre interações farmacológicas, através do levantamento das interações documentadas no sistema informático do CHCB e da bibliografia de que tinham origem.

### 3.6.2. Distribuição de medicamentos sujeitos a circuitos especiais no setor do ambulatório: Estupefacientes e Psicotrópicos e Hemoderivados

O Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro, define os procedimentos de registo da requisição, distribuição e administração dos medicamentos hemoderivados, a observar pelas entidades envolvidas. Os SFH do CHCB efetuam a distribuição destes medicamentos, com a exceção do plasma humano, que é dispensado na unidade de

imunohemoterapia. Para a dispensa destes medicamentos é necessária uma requisição especial (Anexo XX), constituída por duas vias (“via Farmácia” e “Via Serviço”) cujos quadros A e B devem ser corretamente preenchidos pelo serviço requisitante. Após validação da prescrição e do cálculo da quantidade necessária em função do peso corporal do doente, caso necessário, o quadro C deve ser preenchido pelo Farmacêutico. A “via Farmácia” é arquivada na Farmácia e a “via Serviço” deve ser encaminhada para o SC para que as administrações do hemoderivado dispensado ao doente sejam anotadas no quadro D. A “via Serviço”, arquivada no processo do doente, é consultada nas enfermarias pelo Farmacêutico, de forma a garantir a conformidade na administração do medicamento ao doente (quadro D). Este é um dos indicadores de qualidade praticados nos SFH do CHCB. Os medicamentos não administrados ao doente devem ser devolvidos aos SFH, no prazo de 24 horas. Quando os hemoderivados são dispensados em regime de ambulatório, tanto a “via Farmácia”, devidamente datada e assinada, quanto a “via Serviço” devem ser arquivadas nos SFH. A saída dos hemoderivados é também imputada no sistema informático que gera um número de consumo a ser anotado na “via Farmácia” [9]. É extremamente importante que todas as embalagens de medicamentos sejam devidamente etiquetadas com o nome do doente a que se destinam.

Durante o período de estágio tive conhecimento do enquadramento legal da dispensa, registo e cedência de hemoderivados e acompanhei o encerramento do circuito de hemoderivados, com a deslocação do Farmacêutico ao SC onde o hemoderivado foi administrado. Esta última atividade permite avaliar a conformidade da administração do medicamento ao doente, ou a sua correta devolução aos SFH quando não administrado, através dos registos efetuados no duplicado da folha de hemoderivados existente no processo clínico do doente. Este procedimento tem como finalidade a identificação rápida do doente que recebeu determinado lote aquando problemas futuros relacionados com algum dos lotes do hemoderivado, como por exemplo, a deteção de uma doença infecciosa no dador, anteriormente desconhecida.

São considerados MEP aqueles medicamentos que constam nas tabelas anexadas ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Todos os movimentos respeitantes a estes produtos devem ser efetuados num livro de requisições próprio para o efeito - impresso denominado Anexo X - (Anexo XXI), sendo estas requisições devidamente preenchidas pelos Enfermeiros e assinadas pelo Diretor do Serviço ou seu substituto legal, para o qual o medicamento se destina. Em cada serviço, os MEP, encontram-se devidamente armazenados em cofre de dupla fechadura, existindo um *stock* definido de acordo com as necessidades do serviço. Sempre que é necessária a reposição de MEP os registos efetuados no Anexo X devem ser validados pelo Farmacêutico. O original deve ficar nos SFH e o duplicado segue com o medicamento para o serviço. Depois dos MEP serem imputados informaticamente e uma vez conferidas as requisições, estas últimas são entregues à Assistente Técnica. O bloco operatório, a urgência geral e a urgência pediátrica surgem como uma exceção ao anteriormente referido, existindo um *stock* fixo de MEP armazenados num Pyxis<sup>TM</sup>. Neste caso a reposição de *stocks* é realizada através das listagens de consumo do Pyxis<sup>TM</sup>. Estas listagens substituem o Anexo X, por

autorização do INFARMED. O Farmacêutico faz um inventário de todo o *stock* remanescente, confirmando as quantidades existentes, e verifica as validades dos medicamentos. Por fim, é enviada trimestralmente ao INFARMED uma relação, doente a doente, dos estupefacientes utilizados em tratamento médico e todos os movimentos de MEP [9].

Durante o período de estágio tive conhecimento dos enquadramentos legais da dispensa destes fármacos e colaborei na contagem mensal do *stock* de MEP existentes nas enfermarias e na reposição de *stocks* nos Pyxis<sup>TM</sup> do bloco operatório e da urgência geral.

### 3.7. Distribuição de Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial

#### 3.7.1. Medicamentos extra-formulário

O FHNM deve ser ajustado às particularidades de cada Hospital, através de adendas elaboradas pela CFT [6]. Desta forma, surge no CHCB, o Guia Terapêutico, que consiste na lista de fármacos e produtos farmacêuticos disponíveis para prescrição e utilização. Este documento é permanentemente atualizado através da *intranet* e distribuído periodicamente, em formato de manual de bolso. Sempre que exista a necessidade de introdução de um novo medicamento no Guia Terapêutico do CHCB, ou da sua utilização pontual, o médico deve justificar o pedido através do preenchimento de um impresso existente para o efeito. Devem ser referidas as características do medicamento, custo, previsão de consumo, justificação e benefício terapêutico relativamente às alternativas existentes, no que se refere à eficácia, segurança e economia (Anexo XXII). Este pedido é posteriormente avaliado e aprovado, ou não, pela CFT. Trimestralmente são enviados ao INFARMED o relatório de fármacos introduzidos no Guia Terapêutico e não pertencentes ao FHNM [9].

Sempre que seja necessário, ou seja, quando o fármaco requerido não esteja incluído no FHNM ou não tenha AIM em Portugal, deve ser efetuada um pedido de Autorização de Utilização Especial de Medicamentos (AUE). Este processo é iniciado pelo médico, após a aprovação do Diretor do Serviço. A utilização especial de medicamentos reveste-se de carácter excecional e carece de autorização prévia a conceder pelo INFARMED, ao abrigo do disposto no Artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, observados os requisitos e condições definidas no regulamento aprovado pela Deliberação n.º 105/CA/2007, em 1 de Março de 2007. De acordo com esta deliberação, o pedido deve ser aprovado pela CFT e enviado ao INFARMED, pela direção dos SFH (Anexo XXIII) [15, 16]. Quando os medicamentos pretendidos não possuam AIM deve ser anexada também uma Justificação Clínica (Anexo XXIV). Nesta devem ser preenchidos os campos relativamente à indicação terapêutica para as quais se pretende o medicamento e posologia, estratégia terapêutica para a situação em causa, listagem de terapêuticas alternativas existentes no mercado e motivo da sua inadequação à situação em análise, e fundamentação científica da utilização do medicamento [15]. Durante o período de estágio tomei conhecimento do processo inerente aos medicamentos extra-formulário.

### 3.7.2. Antibióticos de reserva

O uso de antibióticos, racional ou irracional, está associado à emergência de estirpes bacterianas resistentes. Desta forma, o aumento da resistência bacteriana a vários antibióticos acarreta dificuldades no controlo de infeções e contribui para o aumento dos custos, tanto do sistema de saúde, quanto dos próprios hospitais. Assim, é reconhecida a importância de uma boa política de antimicrobianos. Esta política foi desenvolvida e implantada em vários países no mundo e envolve várias estratégias, entre elas: seleção de antibióticos para o FHNM, restrição de utilização de antibióticos, aprovação prévia, protocolos clínicos, avaliação pós-prescrição, rotação de antibióticos, terapia sequencial e educação continuada. A restrição da utilização dos antimicrobianos é, portanto, em combinação com as demais, uma importante estratégia para promover o uso racional e seguro dos antimicrobianos [17]. No CHCB existe uma lista de antibióticos e antifúngicos de uso restrito - antibióticos sob justificação -, que requerem a emissão de uma justificação pelo médico, aquando da sua prescrição (Anexo XXV). No estágio, tive possibilidade de contactar com estas justificações médicas e de colaborar no controlo do tempo da antibioterapia administrada aos doentes.

### 3.7.3. Política de desinfetantes e antissépticos

No CHCB, foi desenvolvida uma política de uso de desinfetantes e antissépticos pela Comissão de Controlo da Infeção (CCI), conjuntamente com os SFH. As recomendações têm por objetivo racionalizar a utilização destes produtos, com o intuito de controlar a infeção hospitalar e reduzir o aparecimento de microrganismos multirresistentes; definir critérios acerca da sua utilização de forma a uniformizar procedimentos nos vários serviços e informar sobre os desinfetantes recomendados e disponíveis no CHCB; e esclarecer acerca das suas propriedades químicas e espectro de ação antimicrobiana. Os princípios básicos são os seguintes: a limpeza precede sempre a desinfeção; a desinfeção não pode substituir a limpeza; e os desinfetantes devem ser utilizados apenas quando a esterilização não é indicada. O método de desinfeção deve ser escolhido de acordo com o material a ser tratado, o microrganismo envolvido, o tempo disponível para a contaminação e o risco para o doente e para o utilizador [9].

## 4. Produção e Controlo

A farmacotecnia é o sector dos SFH onde é efetuada a preparação de formulações de medicamentos necessários ao Hospital e que não se encontram disponíveis no mercado visto que a evolução dos cuidados de saúde, determina uma prestação de cuidados farmacêuticos cada vez mais dirigidos ao doente, o que pode implicar a adaptação da terapêutica farmacológica. No entanto, nem sempre a indústria farmacêutica dá resposta a essa necessidade de adaptação pelo que a Farmácia Hospitalar, no cumprimento da sua missão, tem necessidade de integrar uma área de Produção e Controlo [7, 8]. Assim, na Farmácia Hospitalar executam-se, na atualidade, preparações farmacêuticas que são utilizadas quer no

tratamento de doentes individuais e específicos (o que pressupõe o seu uso imediato), quer preparações em escala alargada, por lotes, preparadas com antecedência e destinadas a doentes potenciais [6, 8]. Desta forma, a existência do sector de farmacotecnia nos hospitais permite assegurar e garantir em linhas gerais: maior qualidade e segurança na preparação de medicamentos para administrar aos doentes; a resposta às necessidades específicas de determinados doentes, colmatando situações onde não existe disponibilidade por parte do mercado fornecedor; a redução significativa no desperdício relacionado com a preparação de medicamentos; e a gestão mais racional de recursos [7]. No CHCB, o sector da farmacotecnia é responsável pela preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis, de citotóxicos e de fórmulas magistrais, e pela reembalagem de medicamentos. Tanto a preparação de citotóxicos quanto a preparação de nutrição parentérica é da responsabilidade de farmacêuticos, enquanto as restantes atividades são desenvolvidas por um TDT, com supervisão do Farmacêutico. A preparação de citotóxicos e de nutrição parentérica é apoiada pelo armazém 10 e 13, onde é realizada a contagem semanal de todos os produtos. Por sua vez, os produtos necessários à preparação de manipulados estão acondicionados no armazém das matérias-primas, onde a contagem *de stock* é realizada mensalmente.

Durante a passagem pelo sector da farmacotecnia acompanhei o processo de validação e interpretação das prescrições; conferi os *stocks* afetos à farmacotecnia; e procedi ao registo diário dos parâmetros de temperatura e pressão dos sistemas modulares de preparação de citotóxicos e de nutrição parentérica.

#### **4.1. Preparação de nutrição parentérica e de outras preparações estéreis**

Os SFH do CHCB possuem uma unidade de preparação de soluções estéreis (soluções injetáveis, misturas para nutrição parentérica e colírios). Assim, as soluções estéreis são preparadas numa área limpa com superfícies expostas lisas, impermeáveis, sem juntas, para minimizar a libertação e acumulação de partículas ou microrganismos, e permitir a aplicação repetida de agentes de limpeza e de desinfetantes [6]. As características das áreas limpas para o fabrico de preparações estéreis estão regulamentadas na Portaria n.º 42/92, de 23 de Janeiro. Dentro desta área existe uma câmara de fluxo laminar horizontal (classe I), uma cadeira e contentores para o lixo comum e para o material cortante (*biobox*). Existe também um *transfer*, para efetuar a entrada e saída de material e matérias-primas, sendo este constituído por uma janela de dupla porta, com duplo encravamento. Todo o material que entra na área é borrifado com álcool a 70%. Existe, nesta área, uma antecâmara de passagem obrigatória onde se procede ao equipamento com o vestuário adequado com que o operador irá trabalhar na sala de preparação - luvas, touca, bata, máscara e proteção para sapatos - além da farda limpa previamente vestida. A antecâmara possui ainda uma banquetta, que separa a área suja da área limpa, lavatório para a lavagem e desinfeção das mãos, e um secador automático [2, 9]. As áreas limpas devem ser mantidas num estado de limpeza convencional para estas e alimentadas com ar condicionado e adequadamente filtrado por filtros HEPA. Dentro de toda a sala deve existir uma pressão positiva que assegura a proteção

do produto [2]. O registo das pressões, assim como da temperatura, é efetuado diariamente por um Farmacêutico, para que seja garantida a estabilidade física, química e microbiológica dos produtos preparados [9]. A pressão na pré-sala deve encontrar-se entre 1-2 mmH<sub>2</sub>O, enquanto na sala de preparação se deve situar entre 3-4 mmH<sub>2</sub>O. Por sua vez, a temperatura deve estar a cerca de 21±2,5°C.

A manutenção de um estado de nutrição adequado nos doentes nos quais não é possível recorrer-se aos meios fisiológicos normais, é reconhecida desde há longos anos como parte integrante do tratamento médico. Assim, a nutrição artificial assume-se nesse contexto como uma intervenção terapêutica relevante na obtenção de resultados em saúde [18]. Esta consiste no aporte de macro (proteínas, hidratos de carbono e lípidos) e micronutrientes (eletrólitos, oligoelementos e vitaminas), adequados quantitativa e qualitativamente a cada doente, de modo a manter ou recuperar o seu estado nutricional. Administrada por via entérica ou parentérica, é considerada uma terapêutica segura e eficaz desde que se observem os seguintes requisitos: a adequação do esquema nutritivo à situação clínica do doente, monitorização clínica e laboratorial e correção dos aportes em função da evolução [8]. As duas técnicas de nutrição artificial, entérica e parentérica, são complementares e têm em vista o mesmo objetivo: suprimir as necessidades nutricionais do doente. A nutrição entérica, a forma de nutrição na qual os nutrientes são administrados por sonda, exige absorção, mas ultrapassa a ingestão, a mastigação e a fase cefálica de estímulo de secreções digestivas. Deve ser encarada como a alternativa natural da nutrição oral, desde que exista uma mucosa intestinal razoavelmente intacta, ainda que com reduzida capacidade de absorção ou com redução da extensão do intestino, mesmo que a digestão esteja afetada. As sondas são introduzidas no tubo gastrointestinal por orifícios naturais ou através de ostomias feitas cirurgicamente ou por via endoscópica. As formulações para nutrição parentérica apresentam-se como preparações injetáveis, prontas ou de preparação extemporânea. Desta forma, a nutrição parentérica constitui uma forma de administração de nutrientes por via endovenosa, destinada a situações nas quais o tubo gastrointestinal está impedido de digerir ou absorver, de forma permanente ou temporária, a quantidade de nutrientes necessária a prevenir ou corrigir a malnutrição. Esta é uma alternativa para administrar nutrientes a doentes incapazes de realizar a digestão gástrica e/ou a sua absorção intestinal [19, 20]. No CHCB estão disponíveis para prescrição várias dietas entéricas, suplementos e bolsas apresentados no Anexo XXVI.

Desta forma, no CHCB, é realizada a aditivação de bolsas de nutrição parentérica, preparadas pela indústria farmacêutica. Estas bolsas são constituídas por compartimentos de macronutrientes (glucose, lípidos e aminoácidos) e eletrólitos, sendo que estes compartimentos estão separados por zonas seladas que se rompem aquando da sua preparação [9]. De acordo com a sua osmolaridade existem bolsas centrais e periféricas. Estas bolsas possuem volumes diferentes, que determinam o aporte calórico recebido pelo doente em glucose, solução de aminoácidos e eletrólitos e lípidos. Desta forma, como podem ser administradas central ou periféricamente, é importante que sejam garantidas ausência de

pirogénios, esterilidade, toxicidade, osmolaridade e densidade adequadas. A velocidade de perfusão a usar deve ter em conta tanto as necessidades nutricionais do doente em questão, quanto a estabilidade da bolsa à temperatura ambiente [21].

A primeira etapa deste processo é a validação da prescrição médica, pelo Farmacêutico, sendo que nenhuma forma farmacêutica estéril pode ser preparada sem a realização deste passo [9]. É depois importante que tanto a estabilidade dos aditivos quanto as possíveis incompatibilidades que podem ocorrer sejam devidamente avaliadas. Deve ter-se atenção principalmente aos níveis máximos de iões permitidos, para que não ocorra a sua precipitação. A ordem de adição no enchimento manual das bolsas deve ser previamente estabelecida e confirmada pelo Farmacêutico em todas as etapas. No início da preparação das bolsas, o Enfermeiro deve ser contactado no sentido de verificar a necessidade de preparação, a via de administração (central ou periférica) e velocidade de perfusão pretendida, e assegurar a correção da prescrição. As bolsas são preparadas para um período de 24 horas e preparadas a duplicar ou triplicar nos fins de semana ou feriados. De forma a garantir a sua estabilidade microbiológica, a validade das bolsas preparadas é de 6 dias no frigorífico, mais as 24 horas de duração da perfusão à temperatura ambiente.

As prescrições são depois introduzidas através do programa informático, seleccionando o doente e o(s) dia(s) de preparação, e com informação acerca do doente (peso altura, pediátrico ou adulto), via de administração (perfusão endovenosa por veia periférica ou veia central), protocolo prescrito, e lote e validade da bolsa pré-preparada e dos aditivos. São, posteriormente, emitidos a ficha de preparação, com todas as informações da bolsa e onde serão registadas as conformidades e não conformidades da sua preparação e tempo da preparação, e o rótulo. A embalagem e rotulagem do produto final devem permitir a correta identificação do produto (nome e composição com respetivas quantidades), número de lote, prazo de validade, condições de armazenamento e via de administração [2]. Todas as preparações estéreis e a aditivação de bolsas são realizadas em câmaras de fluxo laminar horizontal, para que a esterilidade seja mantida. Esta deve ser ligada 30 minutos antes do início da preparação e tanto o material, quanto a própria câmara, devem ser desinfetados com álcool a 70% [2, 9]. É importante ter principal atenção à integridade física das embalagens e prazo de validade. Deve também proceder-se à verificação da cor e limpidez das preparações, de forma a verificar a ausência de partículas em suspensão, precipitação e separação de fases, principalmente importante no caso das preparações injetáveis.

Semanalmente é realizado um controlo microbiológico, com a preparação de uma bolsa como amostra para ser enviada ao laboratório de patologia clínica e, trimestralmente, é avaliada a qualidade do ar da câmara com meios de cultura estéreis abertos durante cerca de 24 horas [9].

Durante o estágio tive oportunidade de aditar bolsas de nutrição parentérica, sob supervisão farmacêutica, e de acompanhar o contacto diário com os SC para a gestão das bolsas.

## 4.2. Reconstituição de Fármacos Citotóxicos e Biológicos

A manipulação de fármacos citotóxicos deve ser efetuada de forma centralizada nos SFH, o que permite: racionalizar a utilização destes fármacos; uma melhor gestão do risco, porque os fármacos são preparados em câmara de fluxo laminar vertical, por profissionais qualificados; integrar o Farmacêutico na equipa de oncologia; disponibilizar o tempo dos Médicos e Enfermeiros para tarefas para as quais estão mais vocacionados; e uma gestão de *stocks* mais eficaz [8].

Os equipamentos e condições necessárias para a preparação de citotóxicos são em tudo semelhantes aos referidos para a preparação de produtos estéreis. No entanto, existem algumas diferenças, como a necessidade de uma câmara de fluxo de ar laminar vertical da classe IIB [9]. No sistema modular de salas limpas de citotóxicos a pressão deve ser negativa, na sala, e positiva, na antecâmara, de forma a minimizar a contaminação da sala limpa pelo ar exterior [2, 6]. Quem prepara os citotóxicos deve equipar-se de igual forma ao descrito para a preparação de produtos estéreis, no entanto, o material usado é mais resistente e impermeável. Neste caso, devem ser usadas máscaras bico de pato e batas de manga comprida com fecho posterior.

A preparação de um citotóxico é precedida de uma prescrição médica, onde devem constar todos os dados necessários. Esta é validada por um Farmacêutico, de forma a verificar a adequação da terapêutica e das doses. É elaborado para cada doente o perfil farmacoterapêutico, onde são registados os seus dados, bem como o seu histórico de prescrições de citotóxicos. Para a preparação do citotóxico é emitido um mapa onde consta: a identificação do serviço e do doente; os dados do doente (incluindo idade, peso e superfície corporal); patologia; protocolo prescrito e periodicidade do mesmo; a descrição da medicação a preparar; a via de administração, designação e volume do solvente onde se vai diluir o citotóxico, se for o caso; o tempo de administração; a ordem de administração; e a identificação do Médico prescritor. Este mapa é emitido em duplicado, sendo uma cópia arquivada juntamente com o perfil farmacoterapêutico do doente, enquanto a outra segue com a medicação preparada para o hospital de dia. Para cada citotóxico deve ser também emitido um rótulo, onde deve constar: identificação do serviço onde se encontra o doente; identificação do doente; designação do citotóxico a preparar; dosagem e volume; designação do solvente e volume do mesmo, quando aplicável; volume total da preparação, citotóxico mais solvente; via de administração; data e hora da preparação, estabilidade após preparação e condições de conservação; rubrica do preparador; e designação de medicamento “citotóxico” a cor vermelha [2, 9].

A câmara de fluxo laminar deve ser também ligada 30 minutos antes do início da preparação, todas as superfícies limpas e desinfetadas com álcool a 70%, antes e depois da preparação e, no fim do trabalho, a câmara deve manter-se ligada por 15-20 minutos [2, 9]. Sempre que possível devem ser utilizadas seringas e material com conexões “*luer-lock*” e as agulhas devem ser evitadas, sendo substituídas por *spikes* [2]. Outras medidas de precaução são o uso de seringas com capacidade acima do volume necessário a preparar, a abertura das

ampolas com a ajuda de gases esterilizadas de forma a evitar a contaminação e derrames e evitar a pressão positiva dos frascos. Todo o lixo citotóxico é colocado numa *biobox* existente na câmara para ser incinerado. Os citotóxicos preparados são transportados para as enfermarias, onde irá decorrer a sua administração, em maletas herméticas utilizadas para o efeito, e devidamente identificadas com a sinalização de “material citotóxico” [9]. Nos SFH do CHCB tem-se como objetivo que o tempo entre a prescrição do medicamento e a sua entrega na respetiva enfermaria não exceda as 2 horas.

É importante que o pessoal envolvido na preparação de citotóxicos tenha vigilância médica regular e periódica, devendo ser mantidos registos individuais dos riscos de exposição a essas substâncias. Tanto estes últimos, quanto o pessoal responsável pela limpeza das instalações têm informação prévia adequada [2, 6]. Existem também normas escritas sobre medidas a tomar em caso de acidente ou derrame do produto citotóxico, e *kits* de recolha de derrames a usar em caso de necessidade [2]. Os processos de controlo de qualidade dos citotóxicos preparados são em tudo semelhantes aos descritos para a preparação de nutrição parentérica e de outras preparações estéreis. Diariamente é emitido um registo de todas as preparações realizadas, contendo as quantidades de solvente e fármacos usados e os respetivos lotes e validades. No sistema modular de preparação de citotóxicos deve ser também realizado o controlo diário da temperatura e pressão. A pressão da pré-sala deve ser superior a 1 mmH<sub>2</sub>O, a da sala de preparação inferior a 0 mmH<sub>2</sub>O e a temperatura inferior a 25°C.

Para controlar microbiologicamente as preparações é enviado mensalmente para o serviço de patologia clínica uma solução preparada na câmara de fluxo laminar vertical contendo água destilada e soro fisiológico [9].

Durante o período de estágio acompanhei o processo de reconstituição de diversos citotóxicos; tomei conhecimento das normas de segurança relativas ao manuseamento, acondicionamento e processo de distribuição dos citotóxicos; colaborei na preparação da pré-medicação que acompanha os citotóxicos; colaborei na impressão dos rótulos relativos a cada citotóxico; e participei no registo do tempo de espera entre a confirmação da prescrição médica de citotóxicos e a sua entrega aos SC, para o sistema de controlo de qualidade.

#### **4.3. Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis**

O ajuste da terapêutica determina a necessidade de fracionamento de doses, a partir de formas farmacêuticas existentes no mercado (ex: papéis medicamentosos), ou a necessidade de criar fármacos em formas farmacêuticas adaptadas aos doentes (ex: xaropes) [8]. Na preparação dos manipulados devem ser seguidas as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, aprovadas pela Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. A preparação e dispensa de qualquer manipulado deve ser sempre precedida por uma prescrição médica, seja a pedido de um SC ou de outro setor dos SFH. Estas preparações são realizadas numa área reservada, afastada das zonas movimentadas e contaminadas, por um Farmacêutico ou por um TDT, sob a sua supervisão [2,

9]. Inicialmente, a prescrição ou pedido de preparação é devidamente validada pelo Farmacêutico. Antes de ter início o processo de preparação propriamente dito, são verificadas a limpeza da área de trabalho, as condições ambientais exigidas, a presença de toda a documentação necessária e de todas as matérias-primas e materiais de embalagem necessários. Tanto a manipulação quanto a lavagem do material são separadas tendo em conta o tipo de produto (uso interno ou externo), sendo os produtos de uso interno manipulados e lavados em primeiro lugar. São impressas as fichas de preparação para cada manipulado que indicam as matérias-primas necessárias, a quantidade a preparar, o procedimento a seguir, os ensaios de verificação do produto, a data de preparação e a validade. Estas fichas devem ser assinadas pelo operador e por quem valida a manipulação e devidamente arquivadas. São também impressos os rótulos dos produtos preparados que devem incluir informações como a instituição e o Diretor Técnico, composição por DCI, forma farmacêutica, dosagem, quantidade dispensada, validade, data de preparação, nome do doente, quando aplicável, condições de conservação, via de administração e posologia. Em caso de preparações de uso externo deve ser também aplicada uma etiqueta com fundo vermelho e a designação de “USO EXTERNO” [9].

Depois da preparação é necessário que o manipulado seja validado pelo Farmacêutico. Os manipulados são sujeitos aos ensaios de verificação recomendados, sendo obrigatória a verificação das suas características organolépticas. O produto é, por fim, embalado segundo as especificações descritas na ficha de preparação e devidamente rotulado. Deve ser colocada sinalização sob a forma de pictogramas, sempre que necessário. O cumprimento dos procedimentos de preparação estabelecidos deve ser devidamente supervisionado pelo Farmacêutico [9, 22].

Todo o processo de preparação destas formas farmacêuticas deve estar de acordo com o Guia para o Bom Fabrico de Medicamentos (Portaria n.º 42/92, de 23 de Janeiro). O registo de qualquer não conformidade na preparação de manipulados constitui um objetivo de qualidade da área de preparação de formas farmacêuticas não estéreis e deve ser registado informaticamente [9].

Durante o estágio acompanhei a preparação de manipulados não estéreis, o registo da sua saída para os SC e contactei com a sinalética de segurança adotada para a sua rotulagem.

#### **4.4. Reembalagem**

A dispensa de fármacos em dose unitária determina muitas vezes a necessidade de reembalar os fármacos, ajustando assim a oferta da indústria farmacêutica ao serviço prestado pelos SFH [8]. Esta reembalagem deve ser realizada de forma a assegurar a segurança e qualidade do medicamento [2, 9]. No CHCB, são reembalados medicamentos orais sólidos, cápsulas e comprimidos, destinados ao sistema de distribuição em dose unitária e aos doentes em regime de ambulatório. A reembalagem é efetuada por um TDT, sob supervisão de um Farmacêutico [2, 9].

Para o efeito, os SFH do CHCB dispõem de uma máquina automática de reembalagem (FDS), utilizada para a reembalagem de comprimidos inteiros e de cápsulas contendo substâncias não citotóxicas. O sistema FDS está equipado com várias cassetes onde são colocados os comprimidos e cápsulas, depois de retirados dos *blisters*. É importante ter em conta que fármacos termolábeis ou fotossensíveis não devem ser reembalados, de forma a não comprometer as suas condições de conservação. Os dados relativos ao medicamento, como lote, validade e quantidade a introduzir, devem ser devidamente introduzidos no *software* da FDS. Depois de reembalados, o prazo de validade do medicamento tem de ter em conta o prazo de validade inicial desse medicamento [2]. A FDS atribui a validade de 6 meses aos produtos, exceto no caso de a validade original ser inferior, e o lote atribuído corresponde ao original [2]. O enchimento da cassete de determinado medicamento apenas deve ser realizado após a saída de todo o conteúdo da mesma, de forma a garantir que não existe mistura de prazos de validade na cassete e evitar a entrega de medicamentos fora do prazo nas enfermarias.

A reembalagem dos produtos deve utilizar recipientes adequados, que assegurem a proteção do produto dos agentes ambientais, para que seja preservada a sua integridade, higiene e atividade farmacológica [2]. Por último, o produto reembalado deve estar devidamente rotulado, sendo obrigatório que conste o nome genérico, dosagem, prazo de validade e lote e, desejavelmente, o nome comercial e código de barras [2, 9].

Quando a manga é recolhida do equipamento deve ser verificada a existência de erros de reembalagem, sendo anotadas as não conformidades para o controlo da qualidade. Além disso, o Farmacêutico é responsável por validar, diariamente, todos os medicamentos que entraram no aparelho. Para isso é verificado o inventário diário emitido pela FDS tendo em conta o fármaco, dosagem, número de comprimidos inseridos, lote, validade e laboratório proveniente, e anexada a informação da cartonagem.

Durante o período de estágio tive oportunidade de colaborar no carregamento de cassetes da FDS com alguns medicamentos, na validação diária efetuada pelo Farmacêutico e na monitorização das não conformidades para o sistema de controlo de qualidade.

## 5. Atividades de Farmácia Clínica

A Farmácia Clínica é a área da Farmácia que diz respeito à ciência e prática do uso racional do medicamento. Esta é uma disciplina das ciências da saúde na qual os farmacêuticos providenciam cuidados que otimizam a terapia medicamentosa e promovem a saúde, bem-estar e prevenção da doença. A prática da Farmácia Clínica envolve a filosofia dos cuidados farmacêuticos e oferece uma orientação nos cuidados de saúde graças a conhecimentos de terapêutica especializada e experiência, sempre com o objetivo de assegurar resultados ótimos na terapia. A Farmácia Clínica tem também obrigação de contribuir para a geração de novos conhecimentos que permitam avanços na saúde e na qualidade de vida [23]. Desta forma, este é um conceito que permite que a Farmácia Hospitalar não tenha apenas um papel no fabrico e dispensa de medicamentos, mas que

desenvolva também uma intervenção farmacêutica baseada no doente e na melhor maneira de lhe dispensar os cuidados farmacêuticos com os menores riscos possíveis [2].

Desta forma, no CHCB, as atividades de Farmácia Clínica incluem o incentivo à utilização do Guia Farmacoterapêutico próprio do hospital, o controlo do tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito, o acompanhamento da nutrição artificial, a integração em visitas clínicas, a monitorização de medicamentos, a monitorização de níveis séricos de fármacos, a colaboração na elaboração de *guidelines* e protocolos e o fornecimento de informação de medicamentos aos profissionais de saúde, pela *intranet* ou diretamente, e a doentes sob a forma de folhetos informativos.

### 5.1. Acompanhamento da visita médica

A atuação da unidade de Farmácia Hospitalar deve estar comprometida com os resultados da assistência prestada ao doente e não apenas com a provisão de produtos e serviços. Assim, o conceito de Farmácia Clínica implica que o Farmacêutico deva estar à “cabeceira do doente”, ou seja, estar mais tempo na enfermaria e acompanhar a visita médica, de forma a fazer um seguimento mais atento e próximo do plano farmacoterapêutico de cada doente. Desta forma, o Farmacêutico Hospitalar deve fazer parte da equipa clínica, acompanhando diretamente o doente nos serviços, e prestando apoio contínuo aos médicos e enfermeiros desse SC, sendo reconhecida a diminuição dos números de morbilidade e mortalidade atribuída a medicamentos, com a integração dos farmacêuticos nestas equipas multidisciplinares [2]. Esta participação permite que o Farmacêutico emita a sua opinião acerca da terapêutica instituída ao doente (posologia, forma farmacêutica e via de administração), colabore na prevenção e deteção de efeitos secundários, interações farmacológicas, estados de desnutrição ou de carências nutricionais, vigilância do cumprimento de protocolos terapêuticos instituídos ou na deteção da necessidade da sua implementação, permitindo uma contribuição mais eficaz do Farmacêutico na racionalização da terapêutica e a melhoria da qualidade dos cuidados prestados [8]. O Farmacêutico Hospitalar pode, assim, intervir na individualização da terapêutica através da avaliação benefício/risco da segurança e das alternativas existentes a cada esquema terapêutico [7].

No CHCB, o Farmacêutico é integrado em equipas multidisciplinares, constituídas também por Médicos, Enfermeiros, Assistentes Sociais, Psicólogos e Terapeutas da Fala. Desta forma, o Farmacêutico tem a oportunidade de acompanhar a visita a um determinado conjunto de doentes, em que é feita a avaliação de cada doente, de acordo com o seu historial clínico. As visitas são realizadas de forma periódica e o Farmacêutico deve assegurar que a medicação feita pelo doente é a mais segura e eficaz, prestando esclarecimentos ao médico ou outro profissional de saúde, quando solicitados. No período de estágio tive a oportunidade de acompanhar o Farmacêutico nas visitas médicas ao SC de Gastroenterologia e de cirurgia I e de participar na reunião multidisciplinar no SC de acidentes vasculares cerebrais, o que me permitiu contactar com o papel importante do Farmacêutico nestas atividades.

## 5.2. Farmacocinética Clínica: monitorização na prática clínica

A Farmacocinética Clínica é o ramo da Farmácia Hospitalar que tem como objetivo primordial uma administração correta de fármacos, resultante da medição dos seus níveis séricos, o que se traduz num controlo terapêutico individualizado [1, 24]. Esta tem como objetivo a individualização e otimização da terapêutica, de forma a proporcionar a eficácia terapêutica máxima do fármaco e a minimização dos seus efeitos adversos. Desta forma, a monitorização de concentrações farmacológicas séricas permite à equipa clínica administrar a dose necessária e precisa de um determinado fármaco, sem perigo de sobre ou subdosagem, aspeto que para alguns medicamentos se torna de grande relevância, como é o caso dos que possuem uma margem terapêutica estreita ou alguma variabilidade associada ao seu comportamento cinético [1, 24].

No CHCB, o pedido de monitorização sérica de fármacos poder ser efetuado pelo Médico, através do preenchimento de um impresso próprio, ou proposta pelo Farmacêutico. O doseamento dos fármacos em questão é realizado pelo laboratório de patologia clínica, sendo a interpretação dos resultados da competência dos SFH. A avaliação dos resultados é feita tendo em conta os valores séricos do fármaco, a creatinina e a ureia, e com a ajuda de um programa informático (*Abbottbase PK System*). Este programa permite que sejam calculados os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente e proposto um novo regime posológico, se necessário. Posteriormente, os dados são registados no impresso determinado para o efeito que é enviado para o Médico, ficando uma cópia nos SFH [9]. No CHCB é realizada a monitorização de fármacos como a vancomicina e aminoglicosídeos, como a gentamicina.

Durante o estágio tomei conhecimento de todo o processo inerente à monitorização sérica de fármacos e acompanhei a monitorização sérica da vancomicina relativa a um doente internado no CHCB.

## 5.3. Informação sobre medicamentos

A atividade de informação é uma tarefa complexa que exige uma seleção e avaliação de informação de fontes variadas [8]. A investigação, o desenvolvimento de novos medicamentos, as novas tecnologias de produção, a competitividade da indústria farmacêutica e a quantidade e variedade de fontes de informação, dificultam a seleção e a obtenção de informação adequada e independente. Assim, os SFH são cada vez mais solicitados para a colaboração na prestação de informação quer a comissões técnicas ou grupos de trabalho, quer individualmente a profissionais de saúde ou utentes, e em situações clínicas concretas ou gerais [8]. Além disso, o grande número de novos medicamentos, a complexidade da terapêutica, o número elevado de publicações nesta área e a falta de objetividade de algumas, criaram a necessidade de dispor informação independente para os profissionais de saúde [6]. A informação surge, assim, como um elemento preponderante na tomada de decisão, e um fator decisivo para uma seleção correta dos medicamentos, assim como para a sua utilização racional [7]. Para que a tomada de decisão nas diferentes fases do circuito do medicamento (seleção, prescrição, validação e administração) esteja assente em

informação independente é necessário que haja um processo prévio de triagem, avaliação e sistematização [7]. Assim, quando solicitado ao Farmacêutico um pedido de informação, este deve definir claramente qual a questão e objetivos, de modo a definir a informação adicional que deverá pedir e estabelecer prioridades. Depois de realizada a pesquisa e a seleção de informação em diversas fontes, a informação deve ser enviada, ou transmitida verbalmente, ao consultante, juntamente com documentação de apoio. A informação deve ser registada informaticamente e, sempre que possível, publicada na *intranet* para que esteja acessível a todos [9]. Durante o período de estágio, acompanhei o registo de intervenções farmacêuticas e procedi à atualização de informação requerida por doentes e profissionais de saúde na base de dados disponível para o efeito.

A evolução dos conceitos em saúde implica que o doente faça parte integrante de todo o processo de cuidados a par com os profissionais de saúde, por forma a responsabilizar-se pela manutenção e melhoria da sua saúde. A toma correta do medicamento é indispensável para a melhoria da saúde e bem-estar do doente, assim como a utilização de dispositivos médicos, outros produtos e cuidados de saúde. Sendo o medicamento um recurso para melhoria da qualidade de vida do doente, é imperioso que seja usado racionalmente, e que sejam seguidos todos os cuidados próprios de cada um. Desta forma, cabe ao Farmacêutico satisfazer as necessidades do conhecimento que o doente tem, através de uma informação sistemática em todo o ato da dispensa e ainda, nas circunstâncias em que o complemento da terapêutica passa por cuidados de saúde acrescidos, o Farmacêutico está em condições de lhe prestar esta informação requerida [25]. Desta forma, os SFH devem elaborar informação verbal e escrita destinada a ser facultada pelo Farmacêutico, quer ao doente em ambulatório, quer ao doente em regime de internamento, no momento da sua alta. Esta informação deve visar aspetos como a forma correta de tomar os medicamentos, efeitos adversos, interações medicamentosas e com alimentos, como proceder em caso de esquecimento da toma e condições de conservação dos medicamentos, por exemplo. Os folhetos informativos resumem de forma clara e acessível as características do medicamento dispensado, assim como os principais cuidados a ter na sua administração e armazenamento (Anexo XIX). No que diz respeito às atividades relacionadas com a informação, durante o período de estágio, colaborei na atualização de folhetos informativos destinados ao doente.

Por último, é importante referir que será a capacidade do Farmacêutico Hospitalar de responder com qualidade e responsabilidade às novas necessidades do doente, e da sociedade, que nos dará competência técnica e será a própria sociedade a reconhecer a nossa autoridade profissional [6].

## 6. Farmacovigilância

A introdução de um novo medicamento no mercado implica a realização prévia de uma série de estudos, os EC, que fornecem a informação mais relevante sobre o seu perfil farmacológico; contudo, determinados aspetos da sua atividade farmacológica não são detetados durante os ensaios. Além disto, há que ter em conta que a população que participa

nos ensaios geralmente não coincide com aquela a quem o medicamento se destina. Por estas razões, torna-se necessária a implementação de um programa de Farmacovigilância pós-comercialização que obriga à notificação de todos os efeitos inesperados causados por medicamentos ao Centro Nacional de Farmacovigilância [8].

A Farmacovigilância é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o “conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das reações adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade enexo de causalidade com os medicamentos, baseados no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos, após a sua cedência ao doente”. Em Portugal, existe um Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), regulamentado pelo DL n.º 176/2006, de 30 de Agosto, sendo o INFARMED a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do mesmo [26]. Desta forma, o papel do Farmacêutico não se limita à responsabilidade de dispensar o medicamento na dose e condições corretas, acompanhado de informação para uma adequada utilização, mas passa também por contribuir para a deteção de quaisquer reações adversas medicamentosas (RAM) que possam surgir da sua utilização. O Farmacêutico deve participar em programas de monitorização e colaborar com o SNF, em articulação com os médicos prescritores, na deteção destas reações e na sua notificação para o Centro Nacional de Farmacovigilância do INFARMED [6]. Devem ser notificadas todas as suspeitas de reações adversas graves, mesmo as já descritas, todas as suspeitas de reações adversas não descritas (desconhecidas até à data), mesmo que não sejam graves, e todas as suspeitas de aumento de frequência de RAM (graves e não graves) [27]. Neste contexto, a OMS, define RAM como “qualquer resposta prejudicial e indesejada a um medicamento que ocorre com doses habitualmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento ou para modificação de funções fisiológicas” [28]. O procedimento de notificação de RAM requer o preenchimento do impresso de notificação de RAM do SNF do INFARMED (Anexo XXVII). É depois enviada uma fotocópia para a CFT e o original para o SNF do INFARMED. A CFT é responsável pela análise das RAM notificadas. A notificação deverá ser feita o mais rápido possível e, para além deste modelo próprio (enviado pelo correio), a notificação pode ser feita por fax, *email* ou telefonicamente [9].

Além das RAM, devem ser também notificadas aos SFH todas as suspeitas de erros de medicação, documentadas através de um impresso próprio. Erro de medicação é qualquer ocorrência evitável que pode causar uso inapropriado do medicamento ou dano para o doente, enquanto o medicamento se encontra sob o controlo do profissional de saúde, doente, ou consumidor [9, 29].

Embora durante o período de estágio não tenha tido oportunidade de notificar RAM ou erros de medicação, tomei conhecimento de todo o processo inerente e consultei a cópia dos impressos de notificação de RAM na posse da CFT.

## 7. Participação do Farmacêutico nos Ensaio s Clínicos

A investigação clínica num Hospital exige a presença de equipas multidisciplinares que permitam um desenvolvimento mais eficaz do EC. Os SFH constituem um dos elementos

básicos que permitem otimizar a gestão dos medicamentos em investigação, assim como garantir a máxima segurança e eficácia dos estudos [8]. A realização de EC de medicamentos para uso humano é regulamentada pelo DL n.º 46/2004, de 19 de Agosto, que transpõe para a ordem jurídica nacional, a Diretiva Europeia sobre EC (n.º 2001/20/CE), e pelo DL n.º 102/2007, de 2 de Abril [2]. Segundo o DL n.º 46/2004, EC é “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” [30]. Com o intuito de controlar, de forma mais rigorosa, o decorrer destes EC foi criada a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). Este é um organismo independente constituído por profissionais de saúde e outros, incumbido de assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos EC e de garantir a mesma junto do público, a quem compete, em regra, emitir o parecer único [30].

Sempre que o promotor pretenda iniciar o EC é necessário que a situação seja avaliada e autorizada pelo INFARMED. Para além da autorização de EC, a lei atribui ainda ao INFARMED competências no domínio de: fiscalização e inspeção da realização de EC e do fabrico e importação dos medicamentos experimentais; partilha de dados sobre EC à escala europeia, pela criação e manutenção de bases de dados; vigilância da segurança da utilização experimental de medicamentos, de forma a permitir a revisão da relação de benefício/risco em que se baseou a autorização dos EC em curso; e, caso necessário, a suspensão ou revogação da autorização concedida para a sua realização [31].

O Farmacêutico Hospitalar participa nas reuniões de EC e outras que envolvam as equipas de investigação do centro de ensaio, organiza a documentação necessária e exigida por lei em cada EC, define os procedimentos internos para cada EC, é responsável pela avaliação dos *dossiers* relativos a cada EC, pelo controlo do circuito do medicamento de EC (receção, armazenamento, preparação, dispensa e devolução da medicação), pela gestão de toda a medicação experimental (manutenção de registo de dispensa, inventário, devolução ou inutilização com datas, quantidades, número de lotes prazos de validade e registo de dispensas), pela transmissão de toda a informação aos intervenientes no EC, pelo esclarecimento de dúvidas a outros profissionais de saúde relativamente aos EC e pelo registo das RAM observadas durante o EC [2, 9]. Os participantes recrutados para os EC, de acordo com o perfil pretendido, devem apresentar uma declaração escrita onde deixam explícito o seu consentimento em relação à participação neste processo. Devem ser registados o pedido, a chegada e a dispensa dos medicamentos, o seu respetivo lote e o seu prazo de validade. Esta informação, e todas as restantes ocorrências relacionadas com os EC, em curso ou encerrados, deve ser devidamente arquivada [9].

No período de estágio tomei conhecimento do processo inerente aos EC e contatei com os locais de armazenamento dos fármacos destinados a EC e com os locais de arquivo de toda a documentação a eles associada.

## **8. Informação e Documentação Científica**

O Farmacêutico Hospitalar, como profissional de saúde, deve ter uma formação contínua que lhe permita uma atualização constante dos conhecimentos. Neste âmbito tive a possibilidade de assistir a uma sessão clínica relativa aos SC de psiquiatria e uma formação interna afeta aos SFH intitulada “Triagem dos resíduos hospitalares em Farmácia”.

## **9. Comissões Técnicas**

A obrigação de existência de comissões de apoio técnico - comissões técnicas - foi introduzida através do Decreto Regulamentar n.º3/88, de 22 de Janeiro. Estas comissões são órgãos consultivos e têm o propósito de implementar regras e normas de procedimento. As comissões contribuem, deste modo, para uma melhoria dos cuidados de saúde prestados pelos serviços hospitalares, garantindo a disciplina e racionalização da terapia medicamentosa e salvaguardando a saúde pública. Salienta-se, desta forma, a importância do Farmacêutico Hospitalar na vida e dinâmica dos hospitais, pelo contributo e intervenção importantes que desempenham, com a participação em diferentes tipos de Comissões - CFT, Ética para a Saúde (CES), CCI, Garantia de Qualidade, Antibióticos, Nutrição Artificial e outros grupos de trabalho pluridisciplinares -, através das quais têm possibilidade de reafirmar o seu contributo para a melhoria da qualidade dos serviços prestados ao doente [5].

No CHCB, o Farmacêutico é um membro ativo na Comissão Transfusional, na CCT e na CES. Na CCI o Farmacêutico tem apenas um papel consultivo. A CCT, a CES e a CCI são comissões técnicas de carácter obrigatório, enquanto a Comissão Transfusional tem um carácter facultativo. Embora durante o período de estágio não tenha participado em nenhuma reunião de comissão, tomei conhecimento do enquadramento legal das comissões de carácter obrigatório e das suas constituições e funções.

### **9.1. Comissão de Farmácia e Terapêutica**

O Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003, regulamenta as CFT dos hospitais do sector público administrativo integrados na rede de prestação de cuidados de saúde referidos na alínea a) do n.º 1 do artigo 2.º do regime jurídico da gestão hospitalar, aprovado pela Lei n.º 27/2002, de 8 de Novembro. Desta forma, tendo em conta este documento, a constituição e funções da CFT encontram-se descritas no Anexo XXVIII.

### **9.2. Comissão de Controlo da Infeção**

A infeção associada aos cuidados de saúde constitui um problema de grande relevância a nível nacional, a par do crescente desenvolvimento do conhecimento científico e do aparecimento de novas tecnologias, bem como de novas terapêuticas que suportam os

cuidados de saúde. As implicações subjacentes à ocorrência de infecção nas unidades de prestação de cuidados de saúde comportam, entre outros, um considerável aumento da morbidade e mortalidade, assim como o recurso a terapêuticas mais agressivas e dispendiosas e a um aumento do número de dias de internamento, interferindo negativamente nos indicadores de qualidade e produtividade [32]. A constituição e funções da CCI encontram-se descritas no Anexo XXIX.

### **9.3. Comissão de Ética para a Saúde**

As CES funcionam nas instituições e serviços de saúde públicos e unidades privadas de saúde, estando legisladas pelo Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio (Anexo XXX). Esta comissão atua principalmente na área dos EC e da investigação científica, procurando ter em conta os interesses, benefícios e segurança dos doentes antes mesmo da preocupação com a promoção da evolução e do progresso científicos.

## **10. Qualidade, certificação e acreditação**

Qualidade em saúde é o conjunto de propriedades e qualidades de um serviço de saúde, que confere a aptidão para satisfazer adequadamente as necessidades implícitas e explícitas dos doentes [2]. A qualidade da assistência farmacêutica está diretamente relacionada com a capacidade da organização em garantir a eficiência das atividades logísticas tradicionais e com o desenvolvimento de ações assistenciais e técnico-científicas que contribuam para a qualidade e racionalidade do processo de utilização de medicamentos e de outros produtos para a saúde e para a humanização da atenção ao doente [8]. Pode considerar-se que a garantia de qualidade engloba não só as práticas de bom fabrico, mas também um leque de procedimentos antes, durante e após a produção que determinam o Conceito Integrado de Garantia de Qualidade. Desta forma, um sistema de Garantia da Qualidade tem como base a existência de procedimentos padronizados. Os procedimentos devem ser escritos (escrever o que se faz, fazer o que se escreve), documentados e regularmente revistos e atualizados, para todas as atividades desenvolvidas [2].

A certificação é um conjunto de atividades desenvolvidas por um organismo independente com o objetivo de atestar publicamente, por escrito, que determinado produto, processo ou serviço está em conformidade com os requisitos especificados. Estes requisitos podem ser nacionais, estrangeiros ou internacionais [33]. A Farmácia, afeta ao CHCB, obteve em Abril de 2011 a Certificação de Qualidade de acordo com o referencial normativo ISO 9001:2008, que reconhece a qualidade dos serviços prestados e a sua promoção segundo as normas indicadas para o processo em causa. Assim, estão abrangidos pela certificação os processos de aquisição, receção, armazenamento e distribuição de medicamentos e produtos farmacêuticos, farmacotecnia, farmacovigilância, participação em EC e informação de medicamentos. Esta certificação teve como impacto a redução de desperdícios, a sistematização de metodologias de trabalho, a avaliação de desempenho e o acesso a cuidados de saúde, mais seguros e de maior qualidade.

A acreditação, por seu lado, é uma forma de qualificar a competência dos serviços, e não uma mera certificação, apesar desta última ser uma opção de um programa de qualidade. Trata-se, assim, de um mecanismo comprometido com a elevação do nível de qualidade dos serviços de saúde [33]. Desta forma, as ações desenvolvidas na Farmácia do CHCB permitiram a sua acreditação por parte da *Joint Commission International* (JCI).

Na Farmácia Hospitalar do CHCB existem objetivos e indicadores de qualidade definidos (Anexo XXXI). Estes possibilitam monitorizar e avaliar a produção, qualidade do trabalho e gestão, direcionando o foco para resultados específicos, pré-definidos. Os indicadores permitem o registo e tratamento de não conformidades, com a demonstração de ações corretivas [33].

Durante o período de estágio tive a possibilidade de acompanhar uma das auditorias internas ao SC de ginecologia e obstetria. Estas auditorias são realizadas de 4 em 4 meses a todos os SC onde existem medicamentos, de forma a observar as condições de armazenamento e uso a que estes estão sujeitos, de modo a fazer cumprir o capítulo M.M.U. da *Joint Commission International* (JCI), entidade que acredita o CHCB. Além disto, pude ainda assistir às 3<sup>as</sup> Jornadas da Qualidade do CHCB.

## 11. Conclusão

O Farmacêutico é o profissional que melhores condições reúne para orientar o doente sobre o uso correto dos medicamentos, esclarecendo dúvidas e favorecendo a adesão e sucesso do tratamento prescrito [34]. Desta forma, o perfil ético e a capacidade técnica deste profissional devem ser diferenciados, de modo a que seja garantida uma atuação de qualidade nos diferentes setores hospitalares, como uma equipa multidisciplinar [34]. Os novos fármacos, embora cada vez mais eficazes, são também mais tóxicos, e o Farmacêutico Hospitalar começa a ser solicitado a prestar informações sobre as implicações que as características específicas destes novos medicamentos podem ter sobre o perfil clínico dos doentes [35]. Assim, os Farmacêuticos devem responder às novas exigências e, mantendo uma atitude interventiva e francamente positiva, assumem, uma vez mais, novas responsabilidades [35]. O Farmacêutico surge, assim, como o profissional tecnicamente qualificado para otimizar a terapia farmacológica, prevenindo, detetando e corrigindo problemas relacionados com medicamentos, tais como reações adversas, interações e incompatibilidades, de forma a garantir o sucesso do tratamento, melhorando a qualidade de vida do doente e contribuindo para redução dos custos assistenciais [36].

A atuação da Farmácia Hospitalar deve preocupar-se com os resultados da assistência prestada ao doente e não apenas com o aprovisionamento de produtos e serviços [37]. Desta forma, os cuidados farmacêuticos surgiram a partir do aprofundamento da prática da Farmácia Clínica, com a inserção de um componente fortemente humanístico. De acordo com Hepler e Strand (1990), os cuidados farmacêuticos dizem respeito ao acompanhamento farmacoterapêutico documentado do doente, com o propósito de alcançar resultados específicos que melhorem a sua qualidade de vida [38]. A complexidade das terapias

medicamentosas e as evidências dos resultados das intervenções farmacêuticas na melhoria dos regimes terapêuticos e na redução dos custos assistenciais reforçam também a importância de uma assistência farmacêutica de qualidade [36].

Os SFH têm uma participação importante na elaboração de uma política de uso racional de medicamentos, visando melhorar e garantir a qualidade da farmacoterapia e reduzir os custos para o estabelecimento, já que a politerapia além de incrementar os custos com cuidados ao doente, ocasiona um aumento da morbi-mortalidade [36]. Como o doente é o real beneficiário das ações do Farmacêutico, a assistência farmacêutica deve ser um complexo de atitudes, comportamentos, compromissos, valores éticos, funções, conhecimentos e responsabilidades [37].

O estágio realizado em Farmácia Hospitalar, no CHCB, foi extremamente importante para o enriquecimento da minha formação académica. Este possibilitou-me conhecer o funcionamento e organização de uma Farmácia Hospitalar, acompanhar o percurso do medicamento, e permitiu o contacto com as variadas atividades desenvolvidas pelos Farmacêuticos no contexto dos SC do Hospital.

## 12. Bibliografia

1. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
2. *Manual da Farmácia Hospitalar*, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde.
3. Gomes, M., et al., *Ciências Farmacêuticas - Uma abordagem em Farmácia Hospitalar*. 1 ed2006, São Paulo.
4. Neto, J.F.M., *Farmácia Hospitalar e suas Interfaces com a Saúde*. 1 ed2005, São Paulo.
5. *Farmácia Hospitalar*. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst\\_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1910](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1910). Consultado a 18 de Abril de 2012.
6. *Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*, 1999, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos.
7. *Boas Práticas na Área do Medicamento Hospitalar*. Administração Central do Sistema de Saúde. Disponível em: <http://www.acss.min-saude.pt/Projetos/ProgdoMedicamentoHospitalar/Projecto1/tabid/172/language/ptPT/Default.aspx?PageContentID=24>. Consultado a 2 de Maio de 2012.
8. *Manual de Apoio ao Estágio de Licenciatura - Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar*, Universidade de Lisboa - Faculdade de Farmácia, Lisboa, 2002.
9. *Procedimentos operativos e procedimentos internos*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, EPE.
10. Portaria n.º1231/97, de 15 de Dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
11. Decreto-Lei n.º 197/99. Diário da República. I Série-A. N.º32 de 8 de Junho de 1999.
12. Carvalho, J.M.C., *Logística*. 3 ed2002: Lisboa: Edições Silabo.

13. Decreto-Lei n.º 206/2000, de 1 de Setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
14. Despacho n.º 1845/2011. Diário da República. 2ª Série. N.º17 de 25 de Janeiro de 2011.
15. Deliberação n.º105/CA/2007, de 1 de Março. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
16. *Autorização de Utilização Especial (AUE) e Autorização Excepcional (AEX)*. INFARMED. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AUTORIZACAO\\_DE\\_INTRODUCAO\\_NO\\_MERCADO/AUTORIZACAO\\_DE\\_UTILIZACAO\\_ESPECIAL](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO/AUTORIZACAO_DE_UTILIZACAO_ESPECIAL). Consultado a 17 de Maio de 2012.
17. Correia de Brito, D., et al., *Perfil de utilização de antimicrobianos de reserva terapêutica num hospital privado do Brasil*. Organización de Farmacêuticos Ibero-Latinoamericanos, 2007: p. 23-29.
18. *Nutrição Artificial*. Disponível em: <http://www.ff.ul.pt/ensino/mestrados/cursos/mestrado-em-farmacoterapia-e-farmacoepidemiologia/study-plan/nutricao-artificial/>. Consultado a 11 de Maio de 2012.
19. *Nutrição*. INFARMED. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paiid=187>. Consultado a 11 de Maio de 2012.
20. *The European Nutrition for Health Alliance*. Disponível em: <http://www.european-nutrition.org/index.php/home>. Consultado a 19 de Maio de 2012.
21. *Nutrição Parentérica*. Gama de Produtos 2011/2012. Fresenius Kabi.
22. Portaria n.º594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
23. Elenbaas, R.M., *American College of Clinical Pharmacy*. Encyclopedia of Clinical Pharmacy 2003.
24. *Serviços Farmacêuticos*. Hospital da Luz. Disponível em: <http://www.hospitaldaluz.pt/index.aspx?showArtigold=216>. Consultado a 30 de Abril de 2012.
25. *Linhas de Orientação - Informação farmacêutica sobre medicamentos, dispositivos médicos, produtos e cuidados de saúde. Publicidade e Informação sobre Serviços Farmacêuticos*. Grupo das Boas Práticas da Farmácia. Ordem dos Farmacêuticos. Fevereiro de 2006.
26. *Farmacovigilância*. Saiba mais sobre. INFARMED. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS\\_SOBRE/SAIBA MAIS\\_ARQUIVO/Farmacovigil%EAncia.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS_SOBRE/SAIBA MAIS_ARQUIVO/Farmacovigil%EAncia.pdf). Consultado a 1 de Maio de 2012.
27. Boletim de Farmacovigilância. INFARMED. Volume 13. Número 2. 2º Trimestre 2009.
28. *Farmacovigilância*. Saiba mais sobre. INFARMED. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS\\_SOBRE/SAIBA MAIS\\_ARQUIVO/Farmacovigil%EAncia.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS_SOBRE/SAIBA MAIS_ARQUIVO/Farmacovigil%EAncia.pdf). Consultado a 30 de Abril de 2012.
29. *"Defining the Problem and Developing Solutions"*. The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, 2005.

30. Decreto-Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
31. *Ensaios Clínicos*. INFARMED. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/ENSaios\\_CLINICOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSaios_CLINICOS). Consultado a 12 de Maio de 2012.
32. Despacho n.º 14 178/2007. Diário da República. 2ª Série. N.º127, de 4 de Julho de 2007
33. Rodrigues, M.L. and I.L. Tuma *Certificação em Farmácia Hospitalar*. Farmácia Hospitalar. Número 14-Junho/Julho/Agosto 2011.
34. *Farmácia Hospitalar*, 2010, Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo.
35. Antunes, M.d.O., *A Evolução da Intervenção Farmacêutica Hospitalar: O Papel Atual do Farmacêutico no Universo Hospitalar*, 2008, Escola de Saúde do Exército. Rio de Janeiro.
36. Melo, A.C., et al., *Atenção Farmacêutica Hospitalar - Resultados dos Acompanhamentos no Hospital da Baleia*, Centro Universitário Newton Paiva - Campus Silva Lobo.
37. Dantas, S.C.C. *Farmácia Hospitalar: Farmácia e Controle das Infecções Hospitalares*. Pharmacia Brasileira n.º 80, Fevereiro/Março 2011.
38. *O Ensino e as Pesquisas da Atenção Farmacêutica no Âmbito do SUS*, in *Textos Básicos de Saúde. Série B*. 2007, Ministério da Saúde. Brasília, DF.



# Anexos

## Anexos relativos ao Capítulo I

### Anexo I - Tabelas de interações farmacológicas envolvendo a amiodarona

Tabela 1 - Interações da amiodarona com outros fármacos.

Fármacos	Tipo de interação	Mecanismo	Efeito	Espécie	Natureza do estudo	Referências
Anestésicos	FD	Potenciação dos efeitos hipotensivos e anti-cronotrópicos dos anestésicos	↑Risco de hipotensão, bradicardia, depressão cardíaca fraca e complicações pulmonares	Homem	<i>In vivo</i>	[1-7]
Antagonistas dos beta-adrenorecetores	FD	Sinergismo	Bradicardia, hipotensão, fibrilhação ventricular e assistolia	Homem	<i>In vivo</i>	[3, 8-11]
			Inibição dos efeitos da administração de adrenalina mediados pelos adrenoreceptores $\alpha$ , $\beta_1$ e $\beta_2$ ; ↓Número de recetores beta cardíacos	Cão	<i>In vivo</i>	
			↓Capacidade de ligação aos recetores beta e um aumento na dissociação a partir destes recetores	---	<i>In vitro</i>	
Bloqueadores de Canais de Cálcio (Verapamil e Diltiazem)	FD	Adição de efeitos farmacológicos	Bradicardia e bloqueio cardíaco	Homem	<i>In vivo</i>	[2, 3, 5, 8, 9, 12]
	FC	---	↑AUC ; ↓Clearance total ; ↓Volume de distribuição no <i>steady-state</i>	Cão	<i>In vivo</i>	[13]
Carbamazepina	FC	Inibição do metabolismo hepático da carbamazepina (CYP450)	Toxicidade e redução na dose necessária para provocar essa toxicidade ao longo da terapêutica conjunta	Homem	<i>In vivo</i>	[14]
Ciclosporina	FC	Inibição do metabolismo hepático da ciclosporina (CYP450) ou diminuição do esvaziamento gástrico induzida pela AM	↑Níveis plasmáticos da ciclosporina	Homem	<i>In vivo</i>	[9, 15]
Cisaprida	FC	Inibição do CYP3A4 pela AM (principal mecanismo de eliminação)	↑Níveis plasmáticos da cisaprida	---	---	[9, 16]
	FD	Potencial de adição de efeitos no intervalo QT	↑Potencial de arritmias cardíacas	Homem	<i>In vivo</i>	

Clonazepam	FC	Alteração do extenso metabolismo hepático do clonazepam	Início de sintomas e sinais relacionados com toxicidade benzodiazepínica iniciados após a coadministração destes dois fármacos e imediatamente cessados depois da interrupção da terapêutica com o clonazepam	Homem	<i>In vivo</i>	[17, 18]
	FD	↑ Sensibilidade do sistema nervoso central mediante o desenvolvimento de hipotiroidismo, um efeito adverso comum ao uso de AM				
Disopiramida	FD	---	↓Uptake do miocárdio e a potencialização dos efeitos na condução intraventricular da disopiramida	Coelho	<i>In vivo</i>	[19]
			Risco acrescido no aumento do intervalo QT e da ocorrência de <i>torsades de pointes</i> em humanos	Homem		[8]
Digoxina	FC	Inibição da glicoproteína-P; Deslocamento dos locais de ligação às proteínas e tecidos Interferência na excreção; recirculação entero-hepática da digoxina que poderá originar um aumento do tempo de residência no lúmen intestinal.	↑Níveis séricos	Homem	<i>In vivo</i>	[5, 9, 20-27]
			↑Níveis séricos; ↓Clearance hepática relacionada com a dose	Rato		
Fenitoína	FC	Inibição do metabolismo da fenitoína através do CYP2C9	↓Clearance da fenitoína; ↑Tempo de meia vida ( $T_{1/2}$ ) de eliminação da fenitoína	Rato	<i>In vivo</i>	[2, 12, 28-30]
			↑AUC e concentrações tanto máxima como às 24h; ↓Clearance total; ↑ $T_{1/2}$ de eliminação	Homem		
Flecainida	FC	Diminuição do metabolismo da flecainida devido à capacidade de inibição do CYP2D6	↑Níveis plasmáticos da flecainida; ↓Em cerca de 1/3 a 1/2 da dose plasmática necessária para obter concentrações no plasma semelhantes às anteriores à terapêutica com AM	Homem	<i>In vivo</i>	[5, 8, 9, 12, 31]
Heparina	FM	Incompatibilidade	Falha da terapêutica	Homem	<i>In vivo</i>	[32, 33]
Lidocaína	FC	Alteração do metabolismo da lidocaína explicada talvez pela inibição do CYP3A4 pela AM e/ou pelo seu metabolito MDEA	Bradicardia severa e atividade convulsiva	Homem	<i>In vivo</i>	[8, 9, 12, 30, 34-36]
			↑AUC; ↓Lidocaína <i>N</i> -monodesetilada; ↓ Clearance			
Loratadina	FC	Inibição do metabolismo pelo CYP3A4	↑Intervalo QT	Homem	<i>In vivo</i>	[37, 38]

Quinidina	FC	Efeito marcado na farmacocinética	↓35% na clearance total; ↑T <sub>1/2</sub> de eliminação	Rato	<i>In vivo</i>	[3, 9, 12, 30, 39]
			↑Concentrações séricas; ↑Efeitos no intervalo QT; <i>Torsades de pointes</i>	Homem		
Sinvastatina	FC	Inibição do CYP3A4, a principal isoenzima responsável pelo metabolismo da sinvastatina	Risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, que pode originar falha renal	Homem	<i>In vivo</i>	[22, 40, 41]
		Inibição do CYP2D6, um metabolizador secundário da sinvastatina				
Teofilina	FC	Inibição de isoenzimas do sistema CYP450 responsáveis pelo metabolismo da teofilina	↓45% Clearance sistêmica; ↑Superior a 100% no T <sub>1/2</sub> de eliminação	Rato	<i>In vivo</i>	[5, 12, 38, 42]
Trazodona	FD	Potenciação dos efeitos	Aumento do intervalo QT; <i>Torsades de pointes</i>	Homem	<i>In vivo</i>	[8, 38, 43]
Varfarina	FC	Inibição dose e concentração dependente da eliminação da varfarina relacionado com a inibição dos CYP1A2, CYP2C9 e CYP3A4	↑Efeito anticoagulante; ↑INR (rácio internacional normalizado)	Homem	<i>In vivo</i>	[3, 9, 12, 44-46]

AM, Amiodarona; AUC, área sob a curva concentração vs tempo; CYP, citocromo P450; FD, farmacodinâmica; FC, farmacocinética; FM, farmacêutica; T<sub>1/2</sub>, tempo de meia vida; ↑, aumento; ↓, diminuição.

Tabela 2 - Interação de outros fármacos/compostos com a amiodarona.

Fármacos	Tipo de interação	Mecanismo	Efeito	Espécie	Natureza do estudo	Referências
Cimetidina	FC	Inibição do CYP3A4 pela cimetidina	↑Níveis plasmáticos da AM	Homem	<i>In vivo</i>	[5, 8, 47]
Colestiramina	FC	Ligação à AM e ↓ da disponibilidade para a absorção gastrointestinal	↓Absorção gastrointestinal de AM; ↓Níveis séricos de AM; ↓T <sub>1/2</sub> da AM; ↑Eliminação enterohepática da AM	Homem	<i>In vivo</i>	[9, 48]
Etanol	---	---	↓ Efeito antiarrítmico de AM	Rato	<i>In vivo</i>	[49]
Fenitoína	FC	Inibição do metabolismo da AM	↑Concentrações séricas de MDEA; ↓Concentrações séricas de AM	Homem	<i>In vivo</i>	[5, 9, 12, 50]
Indinavir	FC	Inibição do CYP3A4	↑Concentrações séricas de MDEA; ↑Concentrações séricas de AM	Homem	<i>In vivo</i>	[9, 38, 51]
Metronidazole	FC	Comprometimento do metabolismo da AM	Prolongamento do intervalo QT e <i>torsades de pointes</i>	Homem	<i>In vivo</i>	[37, 38]
B-naftoflavona	FC	Inibição do CYP1A1	↑Níveis de MDEA	Rato	<i>In vivo</i>	[52]
Orlistato	FC	Alteração da extensão de absorção da AM	↓Absorção da NA e de MDEA em cerca de 25%; Níveis subterapêuticos de AM	Homem	<i>In vivo</i>	[38, 53, 54]
Rifampicina	FC	Indução metabólica da AM por parte da rifampicina, um potente indutor do CYP3A4	↓Níveis plasmáticos de AM e MDEA; ↑Clearance hepática da AM; ↑ Efeitos adversos tais como palpitações e flutter atrial	Homem	<i>In vivo</i>	[5, 38, 55]
Sertralina	FC	Inibição do metabolismo hepático da AM	↑Moderado das concentrações plasmáticas de AM; Potenciação da ação e/ou toxicidade da AM	Homem	<i>In vivo</i>	[8, 18]

AM, Amiodarona ; CYP, citocromo P450; FD, farmacodinâmica; FC, farmacocinética; FM, farmacêutica; MDEA, *N*-monodesetilamiodarona; T<sub>1/2</sub>, tempo de meia vida; ↑, aumento; ↓, diminuição.

**Referências bibliográficas:**

1. Hughes, M. and A. Binning, *Intravenous amiodarone in intensive care. Time for a reappraisal?*. Intensive Care Med, 2000. **26**(12): p. 1730-9.
2. Lesko, L.J., *Pharmacokinetic drug interactions with amiodarone*. Clin Pharmacokinet, 1989. **17**(2): p. 130-40.
3. Marcus, F.I., *Drug interactions with amiodarone*. Am Heart J, 1983. **106**(4 Pt 2): p. 924-30.
4. Orlando, J., D.J. Alberto, and J.C. Dalmaroni, *Amiodarone*. Journal of Postgraduate Medicine Via Chair - Faculty of Medicine - UNNE 2000.
5. Taylor, S.E., *Amiodarone: an emergency medicine perspective*. Emerg Med (Fremantle), 2002. **14**(4): p. 422-9.
6. Ramos, G., et al., *[Peri-operative management of amiodarone patients.]*. Rev Bras Anesthesiol, 2004. **54**(4): p. 573-81.
7. Liberman, B.A. and S.J. Teasdale, *Anaesthesia and amiodarone*. Can Anaesth Soc J, 1985. **32**(6): p. 629-38.
8. *Stockley's Drug Interactions* 2005, London: Pharmaceutical Press. Electronic version
9. Yamreudeewong, W., et al., *Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs*. Drug Saf, 2003. **26**(6): p. 421-38.
10. Werner, D., et al., *Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol*. Am J Cardiol, 2004. **94**(10): p. 1319-21.
11. Boutitie, F., et al., *Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators*. Circulation, 1999. **99**(17): p. 2268-75.
12. Trujillo, T.C. and P.E. Nolan, *Antiarrhythmic agents: drug interactions of clinical significance*. Drug Saf, 2000. **23**(6): p. 509-32.
13. Ben David, J. and M. Bialer, *Pharmacokinetic interaction between diltiazem and amiodarone in the dog*. Biopharm Drug Dispos, 1989. **10**(4): p. 423-9.
14. Leite, S.A., et al., *Carbamazepine kinetics in cardiac patients before and during amiodarone*. Arq Neuropsiquiatr, 1994. **52**(2): p. 210-5.
15. Chitwood, K.K., A.J. Abdul-Haqq, and K.L. Heim-Duthoy, *Cyclosporine-amiodarone interaction*. Ann Pharmacother, 1993. **27**(5): p. 569-71.
16. Michalets, E.L. and C.R. Williams, *Drug interactions with cisapride: clinical implications*. Clin Pharmacokinet, 2000. **39**(1): p. 49-75.
17. Witt, D.M., A.J. Ellsworth, and J.H. Leversee, *Amiodarone-clonazepam interaction*. Ann Pharmacother, 1993. **27**(12): p. 1463-4.
18. Lascano, V. and M.C. Briñón, *Amiodarona: Efectos Tóxicos* 2006.

19. Akhdim, H., et al., [*In vitro study, in perfused rabbit heart, of interaction between two anti-arrhythmia agents: amiodarone and disopyramide*]. C R Seances Soc Biol Fil, 1990. **184**(5-6): p. 329-34.
20. McKenna, W.J., E. Rowland, and D.M. Krikler, *Amiodarone: the experience of the past decade*. Br Med J (Clin Res Ed), 1983. **287**(6406): p. 1654-6.
21. Robinson, K., et al., *The digoxin-amiodarone interaction*. Cardiovasc Drugs Ther, 1989. **3**(1): p. 25-8.
22. Chatsisvili, A., et al., *Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece*. Pharm World Sci, 2010. **32**(2): p. 187-93.
23. Fenster, P.E., N.W. White, Jr., and C.D. Hanson, *Pharmacokinetic evaluation of the digoxin-amiodarone interaction*. J Am Coll Cardiol, 1985. **5**(1): p. 108-12.
24. Santostasi, G., et al., *Effects of amiodarone on oral and intravenous digoxin kinetics in healthy subjects*. J Cardiovasc Pharmacol, 1987. **9**(4): p. 385-90.
25. Nademanee, K., et al., *Amiodarone-digoxin interaction: clinical significance, time course of development, potential pharmacokinetic mechanisms and therapeutic implications*. J Am Coll Cardiol, 1984. **4**(1): p. 111-6.
26. Maragno, I., et al., *Influence of amiodarone on oral digoxin bioavailability in healthy volunteers*. Int J Clin Pharmacol Res, 1984. **4**(2): p. 149-53.
27. Lambert, C., et al., *Amiodarone-digoxin interaction in rats. A reduction in hepatic uptake*. Drug Metab Dispos, 1989. **17**(6): p. 704-8.
28. Holbrook, A.M., et al., *Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions*. Arch Intern Med, 2005. **165**(10): p. 1095-106.
29. Nolan, P.E., Jr., et al., *Pharmacokinetic interaction between intravenous phenytoin and amiodarone in healthy volunteers*. Clin Pharmacol Ther, 1989. **46**(1): p. 43-50.
30. Fruncillo, R.J., S.H. Kozin, and G.J. DiGregorio, *Effect of amiodarone on the pharmacokinetics of phenytoin, quinidine, and lidocaine in the rat*. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 1985. **50**(3): p. 451-4.
31. Shea, P., et al., *Flecainide and amiodarone interaction*. J Am Coll Cardiol, 1986. **7**(5): p. 1127-30.
32. Bronzetti, G., et al., *Incompatibility between intravenous amiodarone and heparin in an infant*. Int J Cardiol, 2010. **145**(2): p. e70-3.
33. Maqueda-Palau, M., et al., [*Physical compatibility of amiodarone in continuous infusion*]. Enferm Clin, 2011. **21**(1): p. 25-9.
34. Shiga, T., et al., *Pharmacokinetics of intravenous amiodarone and its electrocardiographic effects on healthy Japanese subjects*. Heart Vessels, 2011. **26**(3): p. 274-81.
35. Siegmund, J.B., J.H. Wilson, and T.E. Imhoff, *Amiodarone interaction with lidocaine*. J Cardiovasc Pharmacol, 1993. **21**(4): p. 513-5.
36. Ha, H.R., et al., *Interaction between amiodarone and lidocaine*. J Cardiovasc Pharmacol, 1996. **28**(4): p. 533-9.

37. Atar, S., et al., *Torsades de pointes and QT prolongation due to a combination of loratadine and amiodarone*. Pacing Clin Electrophysiol, 2003. **26**(3): p. 785-6.
38. Aronson, J.F., *Meyler's Side Effects of Cardiovascular Drugs* 2009: Elsevier.
39. Latini, R., G. Tognoni, and R.E. Kates, *Clinical pharmacokinetics of amiodarone*. Clin Pharmacokinet, 1984. **9**(2): p. 136-56.
40. Marot, A., et al., *Concomitant use of simvastatin and amiodarone resulting in severe rhabdomyolysis: a case report and review of the literature*. Acta Clin Belg, 2011. **66**(2): p. 134-6.
41. Ricaurte, B., et al., *Simvastatin-amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia, and possible hepatotoxicity*. Ann Pharmacother, 2006. **40**(4): p. 753-7.
42. Larijani, G.E., et al., *The Effect of Amiodarone on Theophylline Pharmacokinetics in the Rat*. Pharmaceutical Research, 1986. **3**.
43. Mazur, A., et al., *QT prolongation and polymorphous ventricular tachycardia associated with trasodone-amiodarone combination*. Int J Cardiol, 1995. **52**(1): p. 27-9.
44. Sanoski, C.A. and J.L. Bauman, *Clinical observations with the amiodarone/warfarin interaction: dosing relationships with long-term therapy*. Chest, 2002. **121**(1): p. 19-23.
45. Almog, S., et al., *Mechanism of warfarin potentiation by amiodarone: dose--and concentration--dependent inhibition of warfarin elimination*. Eur J Clin Pharmacol, 1985. **28**(3): p. 257-61.
46. Lu, Y., et al., *Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up*. Am J Health Syst Pharm, 2008. **65**(10): p. 947-52.
47. Kowey, P.R., et al., *Intravenous amiodarone*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(6): p. 1190-8.
48. Nitsch, J. and B. Luderitz, *[Acceleration of amiodarone elimination by cholestyramine]*. Dtsch Med Wochenschr, 1986. **111**(33): p. 1241-4.
49. Filipek, B., et al., *The interaction between ethanol and amiodarone, in the model of adrenaline arrhythmia in the rat*. Pol J Pharmacol Pharm, 1989. **41**(3): p. 213-8.
50. Nolan, P.E., Jr., et al., *Effect of phenytoin on the clinical pharmacokinetics of amiodarone*. J Clin Pharmacol, 1990. **30**(12): p. 1112-9.
51. Malaty, L.I. and J.J. Kuper, *Drug interactions of HIV protease inhibitors*. Drug Saf, 1999. **20**(2): p. 147-69.
52. Elsherbiny, M.E., A.O. El-Kadi, and D.R. Brocks, *The effect of beta-naphthoflavone on the metabolism of amiodarone by hepatic and extra-hepatic microsomes*. Toxicol Lett, 2010. **195**(2-3): p. 147-54.
53. Zhi, J., et al., *Effects of orlistat, a lipase inhibitor, on the pharmacokinetics of three highly lipophilic drugs (amiodarone, fluoxetine, and simvastatin) in healthy volunteers*. J Clin Pharmacol, 2003. **43**(4): p. 428-35.
54. Filippatos, T.D., et al., *Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review*. Drug Saf, 2008. **31**(1): p. 53-65.
55. Zaremski, D.G., et al., *Impact of rifampin on serum amiodarone concentrations in a patient with congenital heart disease*. Pharmacotherapy, 1999. **19**(2): p. 249-51.

## Anexo II - Publicações científicas

Artigos em texto integral em revistas de circulação internacional com arbitragem científica:

- M. Rodrigues, G. Alves, A. Ferreira, J. Queiroz, A. Falcão. A rapid HPLC method for the simultaneous determination of amiodarone and its major metabolite in rat plasma and tissues: a useful tool for pharmacokinetic studies. *Journal of Chromatographic Science*, 2012 (aceite para publicação)

Publicações em atas de encontros científicos:

- M. Rodrigues, A. Ferreira, G. Alves, A. Falcão. Effects of *Paullinia cupana* (Guarana) seed extract on the systemic exposure of amiodarone in rats. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2012 (aceite para publicação)
- M. Rodrigues, G. Alves, J. Bicker, A. Ferreira, J. Queiroz, A. Falcão. Simultaneous determination of amiodarone and desethylamiodarone by HPLC-DAD in plasma and heart tissue of rat. *Revista Portuguesa de Farmácia* 2011, LII, 177
- M. Rodrigues, G. Alves, J. Bicker, A. Ferreira, J. Queiroz, A. Falcão. Fast HPLC-DAD method for the determination of amiodarone and desethylamiodarone in liver, kidney and lung tissues of rat. *Revista Portuguesa de Farmácia*. 2011, LII, 176

Outras publicações:

- M. Rodrigues, G. Alves, J. Bicker, A. Ferreira, J. Queiroz, A. Falcão. A simple procedure for the monitoring of amiodarone and desethylamiodarone by HPLC-DAD detection: application to clinical toxicology Abstract Book of the “I Jornadas Ibéricas de Toxicologia”, Covilhã/Portugal, 10-12 de Março de 2011



**Entrega da Encomenda Nº: 87184****ORIGEM**

G. Remessa nº: 20301377

de 08-03-2012 10:03

**DESTINO**

Local:

Entregue em: 08-03-2012 9:23

Fornecedor: UNIAO FARMACEUTICOS PORTUGAL

Código	Produto	Cat	Qt	Pr Unit	IVA	Condições	Mg	PVP	Prat	Validade
2494086	Minigeste, 0,02/0,075 mg x 21 comp revest	'E'	5	3,94€	6	+++	20,45	5,25€	CLM	09-2014
5791694	Nimesulida Basi MG, 100 mg x 20 comp	'G'	1	1,43€	6	+++	20,22	1,90€	CNO	02-2014
4089785	Normison, 20 mg x 14 cáps mole	'E'	2	1,29€	6	+++	20,5	1,72€	CNO	09-2013
5198148	Omeprazol Tolife MG, 20 mg x 56 cáps	'G'	1	2,92€	6	+++	20,23	3,88€	GR2	05-2014
4085189	Omeprazol Zentiva MG, 20 mg x 56 cáps	'G'	5+1	3,57€	6	+++	20,33	4,75€	GR2	10-2013
6191387	One Touch Comf PI Lanceta X 100		1	5,87€	6	+++	11,09	6,76€	GR4	05-2014
2336782	Optrex, 0,13 mg/mL x 10 sol col	'T'	3	2,85€	6	+++	22,34	3,89€	CNO	01-2013
2137297	Pandermil, 10 mg/g x 30 creme bisn	'E'	2	1,88€	6	+++	20,29	2,50€	CPR	10-2015
4867081	Ramipril Romace MG, 1,25 mg x 56 cáps	'G'	2	4,55€	6	+++	20,28	6,05€	GR2	04-2013
5068382	Rosiced, 7,5 mg/g x 30 creme bisn	'E'	3	3,39€	6	+++	20,32	4,51€	CPR	05-2012
4497483	Sertopic, 300 mg x 1 óvulo	'E'	1	2,49€	6	+++	20,5	3,32€	CSU	06-2014
5383781	Sertralina Mylan MG, 50 mg x 60 comp revest	'G'	1	3,07€	6	+++	31,92	4,78€	CSU	11-2013
4157186	Sinvastatina GP MG, 20 mg x 60 comp revest	'G'	3	2,57€	6	+++	20,34	3,42€	GR2	05-2013
5648886	Tansulosina Zentiva MG, 0,4 mg x 30 cáps lib prc	'G'	2	4,13€	6	+++	20,4	5,50€	CSU	05-2014
2889384	Tantum Verde, 1,5 mg/mL x 30 sol pulv	'T'	1	4,18€	6	+++	22,27	5,70€	V8C	01-2015
7401612	Terramicina Po Sol 113,5 G	'V'	1	6,42€	6	+++	22,29	8,76€	CV4	06-2013
9888701	Terricil, 25 mg/5 g x 1 pda oft bisnaga	'E'	5	3,13€	6	+++	20,44	4,17€	CSU	03-2014
5829981	Triatec, 1,25 mg x 56 cáps	'E'	3	7,83€	6	+++	20,5	10,44€	CSU	10-2012
4747085	Trimetazidina Mylan MG, 20 mg x 60 comp	'G'	1	2,71€	6	+++	25,96	3,88€	CSU	04-2013
4883187	Trimetazidina Teva MG, 20 mg x 60 comp revest	'G'	1	3,38€	6	+++	21,43	4,56€	CSU	12-2013
4804381	Xumadol 1 g, 1 g x 20 gran eferv saq	'E'	3	3,39€	6	+++	20,32	4,51€	GR2	04-2013

**Valor Bruto:****Total de Descontos:****Sujeito a IVA:****Total de IVA:****Custo Total :****Total de Produtos / Unidades Recebidas :**

Significado das iniciais

T - Transferido

E - Esgotado

R - Retirado

Impresso em: 08-03-2012 10:43:02

Operador:08

Página 2

## Anexo IV - Requisição individual de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes

### REQUISICAO DE PSICOTROPICOS

Pagina 1 de 1  
Duplicado

Requisicao: 56295  
Data: 07.03.2012  
Relativa a factura: 7002319100

De acordo com o Dec. Lei 15/93 de 22 de Janeiro (rectificado pelo Dec. de Rectificacao 20/93 de 20 de Fevereiro) e Dec. Regulamentar 61/94 de 12 de Outubro, requisita-se:

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES		QUANTIDADE	
Código	Designação, Forma Farmacéutica / Dosagem	Pedida	Fornecida
3887981	TRANSTEC SIST TRANSD 35MCG/H X 10	2	2

De acordo com a legislação em vigor remeto a Plural, Crl o duplicado devidamente assinado e carimbado, arquivando o original por um periodo de 3 anos.

Entidade requisitante          	(carimbo)	Dir. Técnico ou Farmacéutico Responsável,  No de Insc. na O.F.: Data: ___/___/___  Ass. (legível):
---	-----------	---

Entidade fornecedora Plural - Cooperativa Farmaceutica, CRL Caixa postal 8144 P-3021-997 COIMBRA	(carimbo)	Dir. Técnico ou Farmacéutico Responsável, Olga Cristina Simoes Cristo No de Insc. na O.F.: C-1541 Data: 07.03.2012 Ass. (legível):  <i>Olga Cristina Correia Simões Cristo</i>
--	-----------	--

Processado por computador

## Anexo V - Nota de devolução



Nota Devolução Nº: 1716

 Para: Plural-Cooperativa Farmacêutica, CRL (Covilhã)  
 Largo de Santa Marinha, 19 6200-139 Covilhã

Contribuinte Nº: 500349142

	Produto	Qtd.	Pr. Custo	Pr. Venda	IVA	Motivo	Origem
5033162	Aceclofenac Ratiopharm MG,	1	5,35€	7,31€	6%	Fora de Prazo	
7300061	Algabela Cha	1	4,94€	6,74€	6%	Fora de Prazo	
6536268	Alpha 3 Sh Cab Finos 200 MI	1	9,45€	15,72€	23%	Fora de Prazo	
5259668	Amoxicilina Generis MG, 250	1	1,49€	2,05€	6%	Fora de Prazo	
7365569	Aptamil Pepti 2 Leite Po 450 G	1	11,66€	14,21€	6%	Fora de Prazo	
7324327	Arkocapsulas Caps Cardo	1	4,81€	8,08€	23%	Fora de Prazo	
9922302	Benergina, 12,5 mg/g x 20	1	2,58€	3,48€	6%	Fora de Prazo	
7350454	Bioactivo Cromio Comp Cromio	1	9,55€	11,84€	23%	Fora de Prazo	
5289699	Bisoprolol Labesfal 10 mg Comp	1	7,10€	9,70€	6%	Fora de Prazo	
2491488	Captopril Mylan MG, 50 mg x 60	1	9,43€	12,62€	6%	Fora de Prazo	
5908785	Cêtussin x 10 gran eferv saq	2	3,72€	5,07€	6%	Fora de Prazo	
2240588	Chibroxol, 15 mg/5 mL x 1 sol	1	2,25€	2,96€	6%	Fora de Prazo	
6635847	Elastoplast Lig 2,5m X 6cm 2506	1	6,49€	8,76€	6%	Fora de Prazo	
7368662	Eukid Caps Mast X 30	1	10,89€	18,27€	23%	Fora de Prazo	
6808683	Fadiamone Cr Dia 30 MI	1	9,91€	16,48€	23%	Fora de Prazo	
2638781	FemSete, 50 mcg/dia x 12 sist	1	12,41€	16,01€	6%	Fora de Prazo	
6144782	Feniferidas Gel Feridas 50 G	1	4,08€	6,81€	23%	Fora de Prazo	
2009785	Finalgon, 4/25 mg/g x 20	1	4,55€	6,20€	6%	Fora de Prazo	
4799599	Fluconazol Farnoz 150 mg	1	6,42€	9,03€	6%	Fora de Prazo	
4469383	Fluconazol ITF 150 mg	4	4,86€	8,59€	6%	Fora de Prazo	
4849089	Fluconazol ToLife 150 mg	1	5,60€	7,65€	6%	Fora de Prazo	
4848586	Fluconazol ToLife 50 mg	1	6,72€	9,18€	6%	Fora de Prazo	
5192752	Fluvastatina Ciclum MG, 40 mg	1	16,40€	21,94€	6%	Fora de Prazo	
5182472	Fluvastatina Labesfal MG, 80	1	23,34€	31,87€	6%	Fora de Prazo	
4279980	Forcid Solutab, 875/125 mg x	1	9,41€	12,43€	6%	Fora de Prazo	
5509583	Formoterol Tolife MG, 12 mcg x	1	9,15€	12,50€	6%	Fora de Prazo	
3606985	Frakidex, 1/6300 mg/mL+UI x 5	1	1,36€	1,86€	6%	Fora de Prazo	

Impressão: 08-03-2012 16:44:28

Operador: 08

Página 1

(Processado por Computador)

	Produto	Qtd.	Pr. Custo	Pr. Venda	IVA Motivo	Origem
6560896	Ginix Plus Gel Lipossomado 40	1	11,87€	19,91€	23% Fora de Prazo	
4056487	Gliclazida Dhira MG, 80 mg x	1	3,63€	4,66€	6% Fora de Prazo	
6109959	Hyal Drop Sol Oft 0,2% 0,5ml X	1	7,93€	13,07€	23% Fora de Prazo	
5230750	Indapamida Sandoz MG, 1,5 mg	1	3,27€	4,47€	6% Fora de Prazo	
2837581	Innohep, 3500 UI/0,35 mL x 6	1	10,85€	14,37€	6% Fora de Prazo	
5043567	Invega, 3 mg x 28 comp lib prol	1	83,86€	111,11€	6% Fora de Prazo	
7349209	Katmai Memory Comp X 30	1	11,08€	18,43€	23% Fora de Prazo	
5163787	Lamotrigina Generis MG, 25 mg	2	2,00€	2,72€	6% Fora de Prazo	
5164082	Lamotrigina Generis MG, 50 mg	1	13,56€	18,52€	6% Fora de Prazo	
5134127	Lamotrigina Labesfal MG, 200	1	35,15€	48,02€	6% Fora de Prazo	
5302187	Lansoprazol GP 15 mg	1	8,15€	10,80€	6% Fora de Prazo	
6100537	Libenar Rec Aspirador Nasal X	6	4,49€	7,53€	23% Fora de Prazo	
7367615	Libris Comp X 30	1	10,05€	16,85€	23% Fora de Prazo	
3661899	Lisinopril Jaba 20 mg	1	4,98€	6,63€	6% Fora de Prazo	
5793096	Losartan J. Neves MG, 100 mg	1	28,23€	36,24€	6% Fora de Prazo	
5042528	Mirtazapina Mylan 30 mg Comp	1	13,31€	17,64€	6% Fora de Prazo	
6820944	Mitosyl Essencial Toalhete Limp	1	3,76€	4,76€	6% Fora de Prazo	
9574715	Mucosolvan, 30 mg x 20 comp	1	3,36€	5,20€	6% Fora de Prazo	
3488186	Naabak, 38 mg/mL x 1 sol col	1	5,20€	6,76€	6% Fora de Prazo	
6149492	Narhinel Soft Aspirador Nasal	1	5,21€	9,38€	23% Fora de Prazo	
7356410	Nasivin Sinus Comp X 20 comp	2	4,24€	11,19€	23% Fora de Prazo	
2164481	Nitro-Dur, 9,6 mg/24 horas x 28	1	11,20€	14,61€	6% Fora de Prazo	
7355826	Nutriben Leite Leite Ao2 900 G	1	13,82€	16,85€	6% Fora de Prazo	
7363358	Nutrilon Ar 1 Po 800 G	1	14,87€	18,12€	6% Fora de Prazo	
6817486	Oleoban Gel Hidra 100 G	1	5,24€	8,71€	23% Fora de Prazo	
5406285	Omeprazol Generis, 40 mg x 14	1	10,58€	14,31€	6% Fora de Prazo	
6794073	Oxyal Sol Oft Lubrif 10ml	2	6,12€	10,27€	23% Fora de Prazo	
7517169	Permanganato Pota Comp 500	1	2,76€	3,76€	6% Fora de Prazo	
4140182	Pravastatina Alter MG, 20 mg x	1	21,77€	28,84€	6% Fora de Prazo	
5447388	Pravastatina Cinfa MG, 40 mg x	2	19,76€	26,18€	6% Fora de Prazo	
5067533	Prometax, 4,6 mg/24 horas x 30	1	76,07€	101,30€	6% Fora de Prazo	
2133189	Proscar, 5 mg x 14 comp revest	1	7,88€	10,49€	6% Fora de Prazo	
5551585	Protidene, 75 mg x 20 comp	1	3,52€	4,66€	6% Fora de Prazo	

Impressão: 08-03-2012 16:44:28

Operador: 08

Página 2

(Processado por Computador)

	Produto	Qtd.	Pr. Custo	Pr. Venda	IVA	Motivo	Origem
5319496	Proton, 40 mg x 56 cáps	1	35,36€	47,10€	6%	Fora de Prazo	
4970380	Ramipril Alter MG, 1,25 mg x 56	1	4,06€	5,39€	6%	Fora de Prazo	
5666987	Ramipril Sandoz MG, 10 mg x	2	20,40€	27,87€	6%	Fora de Prazo	
9784132	Sinvastatina Frosst, 20 mg x 60	1	10,20€	13,51€	6%	Fora de Prazo	
3885282	Sinvastatina Mylan MG, 40 mg	1	10,62€	13,36€	6%	Fora de Prazo	
5190822	Sinvastatina Quimedical MG, 20	1	9,53€	13,02€	6%	Fora de Prazo	
3515087	Symbicort Turbohaler, 80/4,5	2	35,03€	43,67€	6%	Fora de Prazo	
5159298	Terbinafina Fungil MG, 250 mg x	1	9,33€	11,98€	6%	Fora de Prazo	
9302919	Toldex Retard, 650 mg x 20	1	1,39€	1,79€	6%	Fora de Prazo	
5571187	Visacor, 5 mg x 20 comp revest	1	10,38€	13,82€	6%	Fora de Prazo	
4141982	Zomig Nasal, 5 mg/dose x 2 sol	1	15,28€	19,62€	6%	Fora de Prazo	
<b>Quantidade Total:</b>		<b>86</b>	<b>Custo Total:</b>				



Início do Transporte em 08-03-2012 16:44

**Observações:**

Carga: Morada da Farmácia

Descarga: Morada do Fornecedor

**Anexo VI - Nota de crédito**

 <p><b>plural</b> SERVIÇOS MULTIFARMÁCIAS</p>	<p><b>Plural - Cooperativa Farmacêutica, Crl</b></p>		<p>Parque Industrial do Tortosendo - Rua H - Lote 32 6200-823 Tortosendo Reg CRCC / NIF 500349142 Capital social variável</p>		<p>Tel: 275320990 Fax: 275320993 e-Mail: geral@plural.pt Url: www.plural.pt</p>	
	<p><b>Nota de Crédito</b></p>					
Doc. N°:	6110289573					<p>Original Página 1 de 1 Processado por computador</p>
Data:	09.03.2012					
Cliente:	10500					
NIF:	PT501655379					
Data/Hora:	09.03.2012/14:46:49					
Armazém:	Tortosendo					
Req.:						
Doc. Ref <sup>a</sup> :	FARB7120030591000010					
Moeda:	EUR					

Código	Designação	Quantidade	PVP (*)	Pr. Unit.	IVA	Valor
6190561	BETACHEK G5 GLICEMIA TIRAS X 50 PVSNS	1 UN	23.46	18.10		18.10
Nº Pedido da Farmácia: 1283						

<table border="0"> <tr> <td><b>Taxa</b></td> <td><b>Incidência</b></td> <td><b>Valor</b></td> <td><b>Valor s/IVA</b></td> </tr> <tr> <td>0 %</td> <td>18.10</td> <td>0.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td><b>Valor IVA</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td><b>Total Documento</b></td> </tr> </table>	<b>Taxa</b>	<b>Incidência</b>	<b>Valor</b>	<b>Valor s/IVA</b>	0 %	18.10	0.00					<b>Valor IVA</b>				<b>Total Documento</b>
<b>Taxa</b>	<b>Incidência</b>	<b>Valor</b>	<b>Valor s/IVA</b>													
0 %	18.10	0.00														
			<b>Valor IVA</b>													
			<b>Total Documento</b>													

\* Medicamentos abrangidos p/DL 106-A/2010, 1Out., PVP já inclui dedução de acordo com Portaria 1041-A/2010, 7Out.  
S/ reg. de IVA ao abrigo do n.º 2 do art. 78.º do CIVA


> Flash Campanha <

Descubra todas as semanas as vantagens comerciais que temos para si! Saiba mais em [www.plural.pt](http://www.plural.pt)

**Anexo VII - Margens máximas de comercialização dos medicamentos (DL n.º 112/2011, de 29 de Novembro. Diário da República, 1.ª Série, N.º 229, de 29 de Novembro de 2011)**


Escalão	Margem sobre o PVA (preço de venda ao armazenista) DL n.º 112/2011, de 29 de Novembro		
	PVA	Margem grossista	Margem Farmácia
E1	<5€	11.02%	27.90%
E2	5.01 a 7.00€	10.85%	25.70%
E3	7.01 a 10.00€	10.60%	24.40%
E4	10.01 a 20.00€	10.00%	21.90%
E5	20.01 a 50.00€	9.20%	18.40%
E6	>50.01€	4.60%	10.35%

## Anexo VIII - Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Reações Adversas a Medicamentos



### SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA

#### Notificação de Reações Adversas a Medicamentos



Notifique sempre que suspeitar de uma reacção adversa

**Confidencial**

#### A. Reacção adversa a medicamento (RAM)

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

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

Se sim, porque considera grave?

Resultou em morte  Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.)

Colocou a vida em risco  Causou anomalias congénitas

Motivou ou prolongou internamento  Outra<sup>3</sup> (especifique em F.)

Tratamento da reacção adversa: \_\_\_\_\_

#### B. Medicamento(s) suspeito(s)

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

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

Houve redução da posologia (especifique em F.)  Suspeita de interacção<sup>4</sup> entre medicamentos (especif. em F.)

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

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

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

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

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

#### D. Doente

Iniciais do nome \_\_\_\_\_  Feminino  Masculino    Peso \_\_\_\_\_ Kg    Altura \_\_\_\_\_ cm

Data de nascimento \_\_\_\_\_    Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s) \_\_\_\_\_

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

Cura  Em recuperação  Persiste sem recuperação  Morte sem relação com a reacção

Cura com sequelas  Desconhecida  Morte com possível relação com a reacção

#### E. Profissional de saúde

Nome \_\_\_\_\_

Profissão \_\_\_\_\_ Especialidade \_\_\_\_\_

Local de trabalho \_\_\_\_\_

Contactos<sup>5</sup>:  Telefone/Telemóvel \_\_\_\_\_  e-mail \_\_\_\_\_



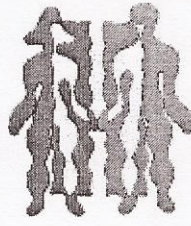



Data \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

Mod. M-FV-01/02. v.s.f.f.



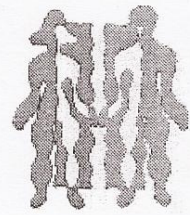





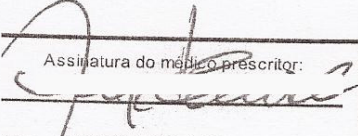


Anexo IX - Modelo de receita médica

Receita Eletrónica

<p><b>Receita Médica Nº</b></p>  <p>* 1 0 0 2 8 1 2 0 6 5 0 1 3 *</p>		<p>Local de Prescrição</p> <p>C.H.C. Beira E.P.E.-H.COVLHA- URGENCIA</p>  <p>* U 0 5 7 1 0 4 *</p>	 <p>Ministério da Saúde</p>
<p><b>UTENTE</b></p> <p>Nome: _____</p> <p>Telefone: _____</p> <p>Entidade Resp.: SNS - SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE</p> <p>Nº de Beneficiário: _____</p>		<p>Nº Utente:</p>  <p>* _____ *</p> <p>R.C.: <b>RO</b></p>	
<p><b>MÉDICO</b></p>  <p>* M _____ *</p>		<p>Dr. _____</p> <p>Especialidade: URGENCIA GERAL</p> <p>Contacto Telefónico: _____</p>	
<p><b>R<sub>x</sub></b> Designação do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem Nº Extenso</p> <p>Ácido fusídico, [Fucithalmic], 10 mg/g, Gel oftálmico, Bisnaga - 1 1 Uma unidade(s) - 5 g</p> <p><i>Despacho nº6/2011</i></p> <p><i>Posologia</i> 3x dia</p>		<p>Identificação óptica</p>  <p>* 8 7 0 1 6 0 7 *</p>	
<p>Assinatura do médico prescriptor: _____</p> <p>Data: <b>2012 / 04 / 26</b></p> <p>Validade: <b>30 DIAS</b></p>		<p>1   2   3   4   Autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico</p> <p>Assinatura do médico prescriptor: _____</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 2   3   4   Não autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico</p> <p>Assinatura do médico prescriptor: _____</p>	
<p>Processado por computador - Sistema de Apoio ao Médico - ACSS</p>			

## Receita Eletrónica Renovável

<b>Receita Médica Renovável Nº</b>  *1131406759528*		CS COVILHÃ - SEDE  *U050300*	 Ministério da Saúde
<b>UTENTE</b> Nome: _____ Nº Utente  Telefone: _____ R.C.: <b>O</b> Entidade Resp.: _____ Nº de Beneficiário: _____		<b>1ª</b> <b>VIA</b>	
<b>MÉDICO</b>  *M 12* Dr. _____ Especialidade: MEDICINA GERAL E FAMILIAR Contacto Telefónico: _____			
<b>R<sub>x</sub></b> Designação do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem      Nº      Extenso			Identificação óptica
<input checked="" type="checkbox"/> Carvedilol, Carvedilol Coronat 6,25 mg Comprimidos, 6.25 mg, Comprimido, Blister - 60 unidade(s) <i>Despacho nº6/2011</i> <i>Posologia</i>		 *3418597*	
<input checked="" type="checkbox"/> Metformina, Risidon, 1000 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 60 unidade(s) <i>Despacho nº6/2011</i> <i>Posologia</i>		 *3639184*	
<input checked="" type="checkbox"/> Enalapril + Lercanidipina, Zanipress, 20 mg + 10 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 56 unidade(s) <i>Despacho nº6/2011</i> <i>Posologia</i>		 *5108659*	
Assinatura do médico prescriptor: 		1   2   3   4   Autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico Assinatura do médico prescriptor: _____	
Data: <b>2012 / 04 / 13</b> Validade: <b>6 MESES</b>		X   X   X   4   Não autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico Assinatura do médico prescriptor: _____	
processado por computador - Sistema de Apoio ao Médico - ACSS			

Receita Médica Nº 1131406759528  
 Local de Prescrição: CS COVILHÃ - SEDE  
 Prescritor: Dr.  
 Telefone da Instituição:

Nº de Utente:  
 Nome do Utente:  
 Entidade Responsável: SNS  
 Nº de Beneficiário: (Nº utente):

R <sub>x</sub> Designação do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem	Nº	Extenso
--	----	---------

Carvedilol, Carvedilol Coronat 6,25 mg Comprimidos, 6.25 mg, Comprimido, Blister - 60 unidade(s)	1	Uma
--	---	-----

**Despacho nº6/2011**

**Posologia**

Metformina, Risidon, 1000 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 60 unidade(s)	1	Uma
--	---	-----

**Despacho nº6/2011**

**Posologia**

Enalapril + Lercanidipina, Zanipress, 20 mg + 10 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 56 unidade(s)	1	Uma
---	---	-----

**Despacho nº6/2011**

**Posologia**

Para mais informações sobre o preço dos medicamentos, poderá consultar a aplicação Pesquisa Medicamentos, no site do INFARMED ([www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt)), ligar para a linha do medicamento (800 222 444) ou falar com o seu médico ou farmacêutico.


A poupança para o utente pode ser diferente da apresentada devido a desconto praticado na farmácia ou porque o medicamento com preço anterior, se encontra em fase de escoamento.

**Data: 2012 / 04 / 13**

Processado por computador - Sistema de Apoio ao Médico - ACSS

# Receita Manual

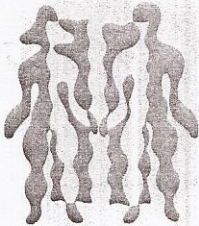
**Receita Médica Nº.**



000315304621

**Local de prescrição**

Vinheta do local



Ministério da Saúde

*Li Paes*  
*Alves A*

**UTENTE**

Utente: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Entidade responsável: S.A.S.

N.º de beneficiário: \_\_\_\_\_

**Dr.**

\_\_\_\_\_  
Especialidade


MEDICINA GERAL  
Contacto telefónico

R	Designação do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem	N.º	Extenso	Identificação óptica
1	<u>nitobalsmanide 107</u> <u>cp.</u>		<u>12</u>	
	Posologia: <u>1 cp. 15 minutos antes de comer</u>			
2	<u>UL 250 cp.</u>		<u>4</u>	
	Posologia: <u>uma cp. 3 a dias</u>			
3				
	Posologia: <u>/</u>			
4				
	Posologia:			

Assinatura do médico prescriptor: \_\_\_\_\_

Data: 12/01/15

Validade: 10 DIAS ÚTEIS

Modelo n.º 1806 (Exclusivo da INCM, S. A.) 

Autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico

Assinatura do médico prescriptor: \_\_\_\_\_

Não autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico

Assinatura do médico prescriptor: \_\_\_\_\_

## Anexo X - Comparticipações especiais em Farmácia de Oficina

Patologia Especial	Âmbito	Comparticipação	Legislação
Paramiloidose	Todos os medicamentos	100%	Despacho 4 521/2001 (2ª série), de 31/1/2001
Lúpus	Medicamentos comparticipados	100%	Despacho 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
Hemofilia	Medicamentos comparticipados	100%	Despacho 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
Hemoglobinopatias	Medicamentos comparticipados	100%	Despacho 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
Doença de Alzheimer	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 13020/2011 (2ª série), de 20 de Setembro	37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras)	Despacho n.º 13020/2011, de 20/09
Psicose Maníaco-Depressivo	Priadel (carbonato de lítio)	100%	Despacho n.º 21 094/99, de 14/9
Doença inflamatória intestinal	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 1234/2007 (2ª série), de 29 de Dezembro de 2006	90% (quando prescrito por Médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de 15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08 e Despacho n.º 5822/2011, de 25/03
Artrite reumatoide e espondilite anquilosante	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de Junho	69%	Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de Junho (substitui o anterior Despacho n.º 21249/2006 (2ª série), de 27 de Setembro)
Dor oncológica moderada a forte	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10279/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10279/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22186/2008, de 19/08, Despacho n.º 30995/2008, de 21/11, Despacho n.º 3285/2009, de 19/01, Despacho n.º 6229/2009 de 17/02, Despacho n.º 12221/2009 de 14/05, Declaração de Retificação n.º 1856/2009, de 23/07, Despacho n.º 5725/2010 de 18/03, Despacho n.º 12457/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5824/2011 de 25/03
Dor não oncológica moderada a forte	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10280/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10280/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22187/2008, de 19/08, Despacho n.º 30993/2008, de 21/11, Despacho n.º 3286/2009, de 19/01 e Despacho n.º 6230/2009, de 17/02, Despacho n.º 12220/2009, de 14/05, Despacho n.º 5726/2010 de 18/03, Despacho n.º 12458/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5825/2011 de 25/03
Procriação medicamente assistida	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 alterado pela Declaração de Retificação n.º 1227/2009, de 30/04, Despacho n.º 15443/2009, de 01/07, Despacho n.º 5643/2010, de 23/03 e Despacho n.º 8905/2010, de 18/05
Psoríase	Lista de medicamentos para a psoríase	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05

### Disponível em:

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS\\_COMPARTICIPADOS/Dispensa\\_exclusiva\\_em\\_Farmacia\\_Oficina](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Oficina), Consultado a 15 de Abril de 2012

## Anexo XI - Situações passíveis de automedicação

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Diarreia.</li> <li>b) Hemorroidas (diagnóstico confirmado).</li> <li>c) Pirose, enfartamento, flatulência.</li> <li>d) Obstipação.</li> <li>e) Vômitos, enjoo do movimento.</li> <li>f) Higiene oral e da orofaringe.</li> <li>g) Endoparasitoses intestinais.</li> <li>h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites.</li> <li>i) Odontalgias.</li> </ul>
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações.</li> <li>b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite).</li> <li>c) Rinorreia e congestão nasal.</li> <li>d) Tosse e rouquidão</li> </ul>
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares.</li> <li>b) Verrugas.</li> <li>c) Acne ligeiro a moderado.</li> <li>d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas.</li> <li>e) Micoses interdigitais.</li> <li>f) Ectoparasitoses.</li> <li>g) Picadas de insectos.</li> <li>h) <i>Pitiríase capitis</i> (caspa).</li> <li>i) Herpes labial.</li> <li>j) Feridas superficiais.</li> <li>l) Dermatite das fraldas.</li> <li>m) Seborreia.</li> <li>n) Alopecia.</li> <li>o) Calos e calosidades.</li> <li>p) Frieiras.</li> </ul>
Nervoso/psique	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Cefaleias ligeiras a moderadas</li> </ul>
Muscular/ósseo	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Dores musculares ligeiras a moderadas.</li> <li>b) Contusões.</li> <li>c) Dores pós-traumáticas.</li> </ul>
Geral	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Febre (&lt; três dias).</li> <li>b) Estados de astenia de causa identificada.</li> <li>c) Prevenção de avitaminoses</li> </ul>
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Hipossecção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias</li> </ul>
Ginecológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Dismenorreia primária.</li> <li>b) Contraceção de emergência.</li> <li>c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos.</li> <li>d) Higiene vaginal.</li> </ul>
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Síndrome varicosa – terapêutica tópica adjuvante.</li> </ul>

Disponível em: Despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro. Diário da República, 2ª série. N.º29, de 4 de Fevereiro de 2003.

## Anexo XII - Despacho n.º 4326/2008

*Diário da República, 2.ª série — N.º 35 — 19 de Fevereiro de 2008*

6503

- d) Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, E. P. E.;
- e) Hospital Central do Funchal;
- f) Hospital do Divino Espírito Santo, de Ponta Delgada;
- g) Hospital de Santa Maria, E. P. E.;
- h) Hospital de Santo Espírito, de Angra do Heroísmo;
- i) Hospital de S. João, E. P. E.;
- j) Hospitais da Universidade de Coimbra.

O presente despacho entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação.

23 de Janeiro de 2008. — O Secretário de Estado da Saúde, *Francisc Ventura Ramos*.

### **Despacho n.º 4326/2008**

O despacho n.º 25 822/2005, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 239, de 15 de Dezembro de 2005, veio clarificar as condições de comparticipação dos produtos dietéticos que, com carácter terapêutico, são indicados para satisfazer as necessidades nutricionais dos doentes afectados de erros congénitos do metabolismo.

O mesmo despacho define que estes produtos dietéticos são comparticipados na sua totalidade desde que prescritos pelo Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães ou nos centros de tratamento protocolados com o este Instituto.

Contudo, alguns dos doentes rastreados naqueles centros de tratamento já atingiram a fase da adolescência e o seu acompanhamento passou a ser efectuado nos serviços de medicina interna de hospitais não protocolados.

Assim, o despacho n.º 25 822/2005 carece de ser alterado de modo a ajustar-se às actuais circunstâncias.


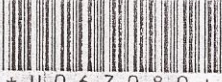
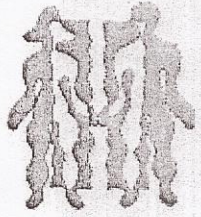



Aproveita-se o ensejo para proceder à actualização da designação de alguns dos hospitais que, entretanto, alteraram a sua natureza jurídica.

Assim, determino o seguinte:

Os centros de tratamento dos hospitais identificados no n.º 2 do despacho n.º 25 822/2005, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 239, de 15 de Dezembro de 2005, passam a ser os seguintes:

- a) Centro Hospitalar de Coimbra, E. P. E.;
- b) Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E.;
- c) Centro Hospitalar do Porto, E. P. E.;

Anexo XIII - Receita de manipulados

<p>Receita Médica Nº</p>  <p>* 1 0 0 3 5 1 0 4 7 2 5 7 2 *</p>		<p>Local de Prescrição</p> <p>CENTRO HOSPITALAR DE COIMBRA - HOSP. PEDIATRICO</p>  <p>* U 0 6 7 0 8 0 *</p>	 <p>Ministério da Saúde</p> <p>18/2011 19/2011</p>
<p>UTENTE</p> <p>Nome: _____</p> <p>Telefone: 964857346</p> <p>Entidade Resp.: ADSE - SNS</p> <p>Nº de Beneficiário: _____</p>		<p>Nº Utente:</p>  <p>* 2 7 4 1 0 3 4 3 3 *</p> <p>R.C.: _____</p>  <p>* 0 1 7 5 3 7 9 5 9 0 A *</p>	
<p>MEDICO</p>  <p>* M * *</p>	<p>Dr. _____</p> <p>Especialidade: HP-URGENCIA MEDICINA</p> <p>Contacto Telefónico: 239800100</p>		
<p>Rx Designação do medicamento, dosagem, forma farmacéutica, dimensão da embalagem Nº Extensão</p> <p>FSAM Solução de Joulie - frasco de 1000 ml - manipulado 2 Duas</p> <p>Posologia</p>		<p>Identificação óptica</p>	
<p>Assinatura do médico prescriptor: _____</p> <p>Data: 2011 / 11 / 02</p> <p>Validade: 30 DIAS</p>		<p>1   2   3   4   Autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico</p> <p>Assinatura do médico prescriptor: _____</p> <p>1   2   3   4   Não autorizo o fornecimento ou a dispensa de um medicamento genérico</p> <p>Assinatura do médico prescriptor: _____</p>	
<p>Processado por computador - Sistema de Apoio ao Médico - ACSS</p>			

## Anexo XIV - Ficha de preparação do medicamento manipulado

(Carimbo da Farmácia)

*lema*  
**Ficha de Preparação**

**Medicamento:** \_\_\_\_\_

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém \_\_\_\_\_ g (ml) de \_\_\_\_\_

Forma farmacêutica: \_\_\_\_\_ Data de preparação: \_\_\_\_\_

Número do lote: \_\_\_\_\_ Quantidade a preparar: \_\_\_\_\_

Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou mL ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data

*Preparação*

1.	Rubrica do operador
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

Rubrica do Director Técnico

Data

7.	
8.	
9.	
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	
16.	

Aparelhagem usada:

Embalagem

Tipo de embalagem \_\_\_\_\_

Capacidade do recipiente \_\_\_\_\_

Material de embalagem	Nº do lote	Origem

Operador: \_\_\_\_\_

Rubrica do Director Técnico

Data

*Prazo de utilização e condições de conservação*

Condições de conservação:	Operador: _____
Prazo de utilização:	Operador: _____

*Rotulagem*

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

**Modelo de rótulo**

Identificação da Farmácia Identificação do Director-Técnico Endereço e telefone da Farmácia	Identificação do Médico prescritor Identificação do Doente
<b>DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO</b>	
<i>Teor em substância(s) activa(s)</i> <i>Quantidade dispensada</i> <i>Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento</i> <i>Via de administração</i> <i>Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)</i>	<i>Data da preparação</i> <i>Prazo de utilização</i> <i>Condições de conservação</i> <i>Nº do lote</i> <i>Manter fora do alcance das crianças</i> <i>Advertências (precauções de manuseamento, etc.)</i>

Operador: \_\_\_\_\_

*Verificação*

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

## Anexo XV - Folha de cálculo dos preços de venda dos manipulados

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:							
matérias-primas:	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	preço da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
subtotal A							
HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:							
forma farmacêutica preparada					quantidade	valor	
subtotal B							
MATERIAL DE EMBALAGEM:							
matérias de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)		quantidade		preço		
subtotal C							
<u>rótulo</u>	preço de aquisição (s/IVA)		quantidade		preço		
subtotal D							
<u>dispositivos auxiliares de administração</u>	preço de aquisição (s/IVA)		quantidade		preço		
subtotal E							
subtotal F (C + D + E)							
PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO: (A + B + F)							
+ IVA							
<u>TOTAL</u>							
Operador _____				Supervisor _____			

Rubrica do Director Técnico

Data

**Anexo XVI - Impressão do verso da receita depois de aviada**

FARMACIA - COVILHA  
 Dir. Téc.:Dr.  
 Reg. C.R.C.

 CAPITAL SOCIAL:  
 Nº de Contribuinte:  
 DOCUMENTO PARA FACTURAÇÃO  
 24/04/12/ Vnd - 409563 (13)  
 LA - R/L/S:19/31/12  
 Rec.: 1131406759528  
 Ben.:

Prod PVP	PRef	Qt	Comp	Utente
Carvedilol Coronat NG, 6,25 mg x 60 comp				
6,24	4,99	1	6,24	0,00
Risidon, 1000 mg x 60 comp revest				
5,88	3,17	1	5,88	0,00
Zanipress, 20/10 mg x 56 comp revest				
38,47	0,00	1	38,47	0,00
Total Eur				
50,59		3	50,59	0,00

  
 \*3418597\* - Carvedilol Coronat NG, 6,25 mg x 60 c

  
 \*3639184\* - Risidon, 1000 mg x 60 comp revest

  
 \*5108659\* - Zanipress, 20/10 mg x 56 comp revest

Declaro que me foram dispensadas as 3 embalagens de medicamentos constantes da receita e prestados os conselhos e informações sobre a sua utilização.  
 O utente \_\_\_\_\_

## Anexo XVII - Definições e considerações dos documentos contabilísticos

<b>Guia de remessa</b>	Documento juridicamente vinculativo que indica que ocorreu o envio de mercadoria ou a prestação de serviços. Sem este documento, as mercadorias só podem ser entregues se já tiver sido criada uma fatura. Ao criar uma guia de remessa (entrega), também é lançada a saída de mercadorias correspondente. As mercadorias saem do armazém e são lançadas as alterações de <i>stock</i> relevantes. Quando o <i>stock</i> se altera, também se alteram os valores no sistema contabilístico [1].
<b>Fatura</b>	Documento emitido pelo vendedor, do qual constam as condições gerais da transação e o apuramento do valor a pagar pelo comprador [2].
<b>Recibo</b>	Documento emitido pelo vendedor, que serve de comprovativo do pagamento efetuado pelo comprador [3].
<b>Nota de crédito</b>	Documento utilizado na fase de liquidação e destina-se a corrigir o valor da fatura para menos (decrécimo). Esta é emitida nos seguintes casos: erros de cálculo, para mais no valo da fatura; descontos não incluídos na fatura; devolução de mercadorias pelo comprador (neste caso, a nota de crédito é denominada <b>nota de devolução</b> ) [3].
<b>Inventário</b>	Consiste numa relação (lista) dos elementos patrimoniais com a indicação do seu valor. Proceder a inventário consiste, pois, em analisar os elementos de um dado património, descrevê-los e atribuir-lhes um valor [4].
<b>Balanço</b>	Elaborado o inventário geral torna-se necessário comparar o ativo com o passivo para conhecer o valor e natureza da situação líquida. Esta comparação, constitui o balanço. Assim, enquanto o inventário constitui apenas a listagem dos valores ativos e passivos, o balanço, por sua vez leva a cabo a comparação (balanceamento) entre aquelas classes de valor. São estes aspetos que marcam a sua diferença. Acrescentando a situação líquida ao quadro do inventário, o balanço constitui o mapa da situação patrimonial da empresa num determinado momento [4].
<b>Balancete</b>	Documento contabilístico, elaborado normalmente para períodos inferiores a um ano, que se destina a verificar a igualdade dos movimentos a débito e a crédito [4].
<b>IVA</b>	Imposto sobre o valor acrescentado. É um imposto geral sobre o consumo, uma vez que incide sobre as transmissões de bens, as prestações de serviços e as importações. Trata-se de um imposto plurifásico, porque é liquidado em todas as fases do circuito económico, desde o produtor ao retalhista. Sendo plurifásico, não é cumulativo, pois o seu pagamento é fracionado pelos vários intervenientes do circuito económico, através do método do crédito do imposto [1].
<b>IRS</b>	Imposto Sobre o Rendimento das Pessoas Singulares. O IRS é um imposto que incide sobre o valor anual dos rendimentos das pessoas singulares. Os rendimentos são classificados por categorias, e o imposto O IRS é um imposto que incide sobre a soma desses rendimentos, depois de efetuadas as correspondentes deduções e abatimentos [1].
<b>IRC</b>	Imposto Sobre o Rendimento das Pessoas Coletivas. Quando as empresas apuram os lucros de um determinado ano fiscal, têm de os declarar e pagar imposto sobre esse rendimento [1].

### Referências Bibliográficas:

- [1] Informação Fiscal. AT - Autoridade tributária e aduaneira. Portal das Finanças. Disponível em: [http://info.portaldasfinancas.gov.pt/pt/informacao\\_fiscal/](http://info.portaldasfinancas.gov.pt/pt/informacao_fiscal/). Consultado a 10 de Junho de 2012.
- [2] Infopédia - Enciclopédia e Dicionários Porto Editora. Disponível em: <http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/>. Consultado a 10 de Junho de 2012.
- [3] Lousã A., Pereira P.A., Lambert R., Técnicas de Organização Empresarial Vol. Bloco I: Porto Editora. p. 269, 271, 275, 276, 336.
- [4] Borges, A., A. Rodrigues, and R. Rodrigues, Elementos de Contabilidade Geral. 18 ed: Áreas Editora.

## Anexos relativos ao Capítulo III

### Anexo XVIII - Comparticipações especiais em Farmácia Hospitalar

Patologia Especial	Âmbito	Legislação
<u>Artrite Reumatoide,</u> <u>Espondilite</u> <u>anquilosante</u> <u>Artrite psoriática</u> <u>Artrite idiopática</u> <u>juvenil poliarticular</u> <u>Psoríase em placas</u>	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro	Despacho n.º 18419/2010, de 2/12, alterado pelo Despacho n.º 1845/2011, de 12/01 e Declaração de Retificação n.º 286/2011, de 31/01
Fibrose quística	Medicamentos comparticipados	Despacho 24/89, de 2/2; Portaria n.º 1474/2004, de 21/12
Doentes insuficientes crónicos e transplantados renais	Medicamentos incluídos no anexo do Despacho n.º 3/91, de 08 de Fevereiro	Despacho n.º 3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho n.º 11619/2003, de 22/05, Despacho n.º 14916/2004, de 02/07, Retificação n.º 1858/2004, de 07/09, Despacho n.º 25909/2006, de 30/11, Despacho n.º 10053/2007 de 27/04 e Despacho n.º 8680/2011 de 17/06
Doentes insuficientes renais crónicos	Medicamentos contendo ferro para administração intravenosa; Medicamentos (DCI): Eprex (epoetina alfa); Neorecormon (epoetina beta); Retacrit (epoetina zeta); Aranesp (darbepoetina alfa); Mircera (Metoxipolietilenoglicol-epoetina beta).	Despacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03
<u>Indivíduos afetados pelo VIH</u>	Medicamentos indicados para o tratamento da infeção pelo VIH, incluídos no Despacho n.º 280/96.	Despacho 14/91, de 3/7; Despacho 8/93, de 26/2; Despacho 6/94, de 6/6; Despacho 1/96, de 4/1; Despacho 280/96, de 6/9, alterado pelo Despacho 6 778/97, de 7/8 e Despacho n.º 5772/2005, de 27/12/2004
Deficiência da hormona de crescimento na criança Síndrome de Turner Perturbações do crescimento Síndrome de Prader-Willi Terapêutica de substituição em adultos	Medicamentos contendo hormona de crescimento nas indicações terapêuticas referidas no Despacho n.º 12455/2010, de 22 de Julho	Despacho n.º 12455/2010, de 22/07
<u>Esclerose lateral amiotrófica</u>	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 8599/2009, de 19 de Março	Despacho n.º 8599/2009, de 19/03
Síndrome de Lennox-Gastaut	Taloxa	Despacho 13 622/99, de 26/5
Paraplegias espásticas familiares e ataxias cerebelosas hereditárias, nomeadamente a doença de Machado-Joseph	Medicação Ântiespástica, anti-depressiva, indutora do sono e vitamínica, desde que prescrita em consultas de neurologia dos hospitais da rede oficial e dispensada pelos mesmos hospitais	Despacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20/9
Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01 e

Patologia Especial	Âmbito	Legislação
		Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02
Profilaxia da rejeição aguda do transplante cardíaco alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01 e Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02
Profilaxia da rejeição aguda do transplante hepático alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01 e Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02
<u>Doentes com hepatite C</u>	Ribavirina (Copegus®; Rebetol®); Peginterferão alfa 2-a (Pegasys®); Peginterferão alfa 2-b (PegIntron®)	Portaria n.º 1522/2003, de 13/11; Portaria n.º 274/2004, de 02/02
<u>Esclerose múltipla</u>	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 11728/2004 (2.ª série), de 17 de Maio	Despacho n.º 11728/2004, de 17/05; alterado pelo Despacho n.º 5775/2005, de 18/02, Retificação n.º 653/2005, de 08/04, Despacho n.º 10303/2009, de 13/04 e Despacho n.º 12456/2010, de 22/07
Doentes acromegálicos	Análogos da somatostatina - Sandostatina®, Sandostatina LAR® (Octreotida); Somatulina®, Somatulina Autogel® (Lanreotida);	Despacho n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Retificação n.º 652/2005, de 06/04
Doentes acromegálicos	Tratamento de doentes que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou radioterapia e nos quais um tratamento médico apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações de IGF-1 ou não foi tolerado - Somavert® (Pegvisomante)	Despacho n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Retificação n.º 652/2005, de 06/04
Doença de Crohn ativa grave ou com formação de fístulas	Remicade® - (Infliximab) Humira® - (Adalimumab)	Despacho n.º 4466/2005, de 10/02, alterado pelo Despacho n.º 30994/2008, de 21/11

**Nota:** Todos os medicamentos acima referidos são comparticipados a 100% no âmbito das patologias especiais legisladas. As patologias sublinhadas são aquelas seguidas no CHCB, EPE.

**Disponível em:**

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/MEDICAMENTO\\_S\\_COMPARTICIPADOS/Dispensa\\_exclusiva\\_em\\_Farmacia\\_Hospitalar](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTO_S_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Hospitalar), Consultado a 28 de Abril de 2012.

## Anexo XIX - Exemplo de Folheto Informativo



## GUIA

## Hidroxicarbamida 500 mg (cápsulas)

Código: CHCB.GUIA.FARM.01

Edição: 1

Revisão: 0

<p><b>ARMAZENAMENTO</b></p> <p>Conservar o medicamento à temperatura ambiente (inferior a 25°C) em local seco, ao abrigo da luz e em local seguro.</p> <p>Manter este medicamento fora do alcance das crianças.</p>	<p><b>ADMINISTRAÇÃO</b></p> <p>As cápsulas devem ser tomadas inteiras. Se preferir, ou se não for capaz de deglutir cápsulas, o conteúdo das cápsulas pode ser esvaziado para um copo com água e tomado de imediato.</p> <p><b>Se tomar mais cápsulas do que deveria informe o seu médico ou contacte o hospital mais próximo.</b></p>
<p><b>ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES</b></p> <p>Antes de tomar hidroxicarbamida, <b>Informe o seu médico</b> se tem problemas de ácido úrico, se estiver grávida, se pensa engravidar ou se estiver a amamentar.</p>	<p><b>Caso se tenha esquecido de tomar o medicamento</b> deve tomar a dose normal quando for o momento de tomar a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.</p>
<p><b>CUIDADOS GERAIS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não deixar de tomar o medicamento sem consultar o médico, mesmo que se esteja a sentir bem.</li> <li>- Se for hospitalizado, informe o pessoal médico de que está a tomar este medicamento.</li> <li>- É importante lavar as mãos após contacto com este medicamento.</li> <li>- Deve ingerir bastantes líquidos.</li> </ul>	<p><b>EFEITOS INDESEJÁVEIS</b></p> <p>Efeitos secundários possíveis: alterações nas contagens das células sanguíneas, sonolência, tonturas, desorientação, alucinações, convulsões, febre, mal-estar, alterações da função renal (ácido úrico, ureia e creatinina) e a função hepática, hemorragia, distúrbios gastrointestinais (diarreia, obstipação e vômitos), anorexia e náuseas. A nível dermatológico foram referidos: alopecia, eritema, rash e atrofia da pele e unhas.</p>
<p><b>No final do tratamento devolva aos Serviços Farmacêuticos os medicamentos que tenham sobrado.</b></p>	

Em caso de dúvida contactar os Serviços Farmacêuticos.

Tel. 275330000 Ext.11903

Data de elaboração deste folheto: Junho de 2009

Fonte da Informação: Resumo das Características do Medicamento e Physician's Handbook® (12th edition)

## Anexo XX - Impresso para a requisição/distribuição/administração de medicamentos hemoderivados

Número de série \_\_\_\_\_

VIAFARMÁCIA

### MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO (Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos <sup>(\*)</sup>)

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico _____ (Nome legível)  N.º Mec. _____ ou Vinheta _____  Assinatura _____  Data __/__/__	Identificação do doente (nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)     Apor etiqueta autocolante cisógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas	<b>Quadro A</b>
<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)</b>		
Hemoderivado _____ (Nome, forma farmacêutica, via de administração) Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____		<b>Quadro B</b>

<b>REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____ (*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</b>				<b>Quadro C</b>
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado __/__/__ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____				

(\*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia

Recebido \_\_/\_\_/\_\_ Serviço requisitante \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_  
(Assinatura)

#### I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

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

VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.

#### II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas 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).



## Anexo XXI - Modelo n.º 1509 - Anexo X - Requisição de estupefacientes e psicotrópicos

### ANEXO X

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

N.º

Serviços Farmacêuticos  
do

Código

SERVIÇO   
SALA

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

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

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

Disponível em: Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. Diário da República, 2.ª Série, n.º 216, de 18 de Setembro de 1998)

## Anexo XXII - Impresso para a introdução de novos fármacos no Guia Terapêutico do CHCB

### CENTRO HOSPITALAR COVA DA BEIRA

#### Comissão de Farmácia e Terapêutica

Pedido de introdução de um medicamento à Adenda Hospitalar do FHNM

<b>Substância(s) Activa(s)</b>		
<b>Nome do medicamento</b>		
<b>Dosagem</b>		
<b>Forma farmacêutica</b>		
<b>Via de administração</b>		
<b>Apresentação</b>		
<b>Indicações Terapêuticas propostas</b>		
<b>As indicações constam do Resumo das Características do Medicamento</b>	Sim <input type="checkbox"/>	Obs.:
	Não <input type="checkbox"/>	
<b>Crítérios de prescrição</b>	Uso geral <input type="checkbox"/>	
	Uso conforme protocolo <input type="checkbox"/>	(Anexar protocolo)
	Uso mediante justificação clínica <input type="checkbox"/>	
<b>Posologia e duração do tratamento</b>		
<b>Custo unitário por dose administrada</b>		
<b>Previsão do número de tratamentos anuais</b>		
<b>Terapêutica actualmente utilizada com a mesma indicação</b>		

## CENTRO HOSPITALAR COVA DA BEIRA

**Justificação para a sua introdução (referir qual a mais valia terapêutica relativamente aos fármacos existentes, nomeadamente em termos de eficácia, segurança, aspectos económicos, etc.):**

**Referências bibliográficas que apresentem evidência científica que suportem a introdução:**

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)

**Identificação do Serviço**

**Data:**

**Assinatura do Director de Serviço**

## Anexo XXIII - Requerimento para a Autorização de Utilização Especial

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

\* Se aplicável

## Anexo XXIV - Formulário de Justificação Clínica para Autorização de Utilização Especial

<b>AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL</b> <b>Alínea a) artigo 92.º</b> <b>JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA</b>			
Estabelecimento de saúde:			
Serviço proponente:			
<b>Deliberação n.º 105/CA/2007</b>			
a) – Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido	<input type="checkbox"/>	b) – Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico	<input type="checkbox"/>
Nome do medicamento:			
Substância(s) Activa(s):	Pertence ao F.H.N.M.:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
Dosagem:	Apresentação:		
Quantidade:			
Indicações Terapêuticas para as quais se pretende o medicamento e posologia:			
Estratégia terapêutica para a situação em causa:			
Listagem de terapêuticas alternativas existentes no mercado e motivos da sua inadequação à situação em análise:			
Fundamentação científica da utilização do medicamento:			
<b>A PREENCHER APENAS NO CASO DE SE TRATAR DE UM PEDIDO AO ABRIGO DA ALÍNEA B) SUPRACITADA</b>			
Está a decorrer, na instituição, algum ensaio clínico envolvendo este medicamento?	SIM *	<input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
* Justificação da impossibilidade de inclusão em ensaio clínico:			
Provas experimentais preliminares de eficácia e segurança que façam pressupor a actividade do medicamento na situação clínica em causa:			
Número de doentes a tratar:			
Dose diária por doente:			
Duração prevista para o tratamento:			
Quantidade total de medicamento a utilizar:			
Identificação dos Doentes:			
<b>Assinatura do Director de Serviço (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):</b>			

**Anexo XXV - Lista de Antibióticos e Antifúngicos de uso restrito no CHCB  
(antibióticos sob justificação)**

<b>Aminoglicosídeos</b>
Netilmicina 150 mg - Ampola Amicacina 500 mg - Ampola
<b>Beta-lactâmicos</b>
Cefonicide 1 g - Ampola Ceftizoxima 1 g - Ampola
<b>Carbapenemos</b>
Imipenem/Cilstatina 500/500 mg - Ampola Meropenem 500 mg - Ampola Meropenem 1 g - Ampola Ertapenem 1 g - Ampola
<b>Glicopeptídeos</b>
Teicoplanina 200 mg - Ampola
<b>Outros antibacterianos</b>
Colistina 1 MUI - Ampola Linezolide 600 mg - Comprimido Linezolide 600 mg - Ampola
<b>Antifúngicos</b>
Anfotericida B lipossómica 50 mg - Ampola Anfotericida B 100 mg complexo lipídico Voriconazol 200 mg - Cápsula Voriconazol 200 mg - Ampola Caspofungina 50 mg - Ampola Caspofungina 70 mg - Ampola

## Anexo XXVI - Dietas entéricas, suplementos e bolsas disponíveis para prescrição no CHCB


Tabela 2 - Dietas entéricas e suplementos disponíveis para prescrição no CHCB

Designação	Marca	Alternativas
Dieta completa hipercalórica emulsão oral embalagem 500 mL	Fresubin energy EB 500 mL	Isosource energy
Dieta completa enriquecida em fibra emulsão oral frasco 500 mL	Novasource GI control	
Dieta completa isocalórica emulsão oral embalagem 500 mL	Fresubin original EB 500 mL	Nutricomp standart; Nutrison standar
Dieta completa hiperproteica sem resíduos emulsão oral frasco 500 mL	Isosource Protein	
Dieta completa hipercalórica e hiperproteica emulsão oral embalagem 500 mL	Fresubin HP energy EB 500 mL	
Espessante Alimentar instantâneo pó oral embalagem	Thick and Easy	Resource Espessante; Nutilis
Suplemento glucídico pó oral embalagem	Fantomalt	Resource Dextrine Maltose
Suplemento hipercalórico e hiperproteico pasta oral embalagem 150 g	Fortimel creme	Resource creme
Suplemento hipercalórico emulsão oral embalagem 200 mL	Nutricomp Drink Plus	Fortimel energy
Suplemento hiperproteico emulsão oral embalagem 200 mL	Fortimel	
Suplemento hiperproteico para diabéticos emulsão oral embalagem 200 mL	Fresubin DB	Diben Drink
Suplemento lipídico emulsão oral frasco 500 mL	MCT Oil	
Suplemento proteico pó oral embalagem	Resource Instant Protein	Protifar


Tabela 3 - Bolsas disponíveis para prescrição no CHCB

Marca Comercial	Designação	Volume
Smofkabiven Peripheral	A.A. 5.1g/l N + Glucose 71g/l + Lip 28g/l + Elect Emul inj Sac triplo 1206ml	1206 ml
Smofkabiven Central	A.A 8g/l N + Glucose 127 g/l + Lip 38 g/l + Elect Emul inj Sac triplo 1477mL	1477ml
Smofkabiven Central	A.A. 8g/l + Glucose 127 g/l + Lip 38 g/l + Elect Emul inj Sac triplo 1970ml	1970ml

## Anexo XXVII - Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Reações Adversas a Medicamentos



**SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA**  
**Notificação de Reações Adversas a Medicamentos**



Notifique sempre que suspeitar de uma reacção adversa **Confidencial**

**A. Reacção adversa a medicamento (RAM)**

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

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

Se sim, porque considera grave?

Resultou em morte  Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.)

Colocou a vida em risco  Causou anomalias congénitas

Motivou ou prolongou internamento  Outra<sup>3</sup> (especifique em F.)

Tratamento da reacção adversa: \_\_\_\_\_

**B. Medicamento(s) suspeito(s)**

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

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

Houve redução da posologia (especifique em F.)  Suspeita de interacção<sup>4</sup> entre medicamentos (especific. em F.)

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

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

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

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

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

**D. Doente**

Iniciais do nome \_\_\_\_\_  Feminino  Masculino    Peso \_\_\_\_\_ Kg    Altura \_\_\_\_\_ cm

Data de nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_    Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s) \_\_\_\_\_

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

Cura  Em recuperação  Persiste sem recuperação  Morte sem relação com a reacção

Cura com sequelas  Desconhecida  Morte com possível relação com a reacção

**E. Profissional de saúde**

Nome \_\_\_\_\_

Profissão \_\_\_\_\_ Especialidade \_\_\_\_\_

Local de trabalho \_\_\_\_\_

Contactos<sup>5</sup>:  Telefone/Telemóvel \_\_\_\_\_  e-mail \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_    Assinatura \_\_\_\_\_

Mod. M-FV-01/02. v.s.f.f.



## **Anexo XXVIII - Constituição e funções da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT)**

Segundo o Despacho n.º1083 de 2004 a CFT é constituída no máximo por seis membros, sendo metade Médicos e metade Farmacêuticos. Esta é presidida pelo Diretor Clínico do Hospital ou por um dos seus adjuntos, sendo os restantes médicos nomeados pelo Diretor Clínico do Hospital e os farmacêuticos pelo diretor dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, de entre os médicos e farmacêuticos do quadro do Hospital.

Compete à Comissão de Farmácia e Terapêutica:

- Acuar como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os serviços farmacêuticos;
- Elaborar as adendas privativas de aditamento ou exclusão ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos;
- Emitir pareceres e relatórios, acerca de todos os medicamentos a incluir ou a excluir no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, que serão enviados trimestralmente ao INFARMED;
- Velar pelo cumprimento do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e suas adendas;
- Pronunciar-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes, quando solicitado pelo seu presidente e sem quebra das normas deontológicas;
- Apreciar com cada serviço hospitalar os custos da terapêutica que periodicamente lhe são submetidas, após emissão de parecer obrigatório pelo diretor dos serviços farmacêuticos do hospital;
- Elaborar, observando parecer de custos, a emitir pelo diretor dos serviços farmacêuticos, a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos serviços de ação médica;
- Propor o que tiver por conveniente dentro das matérias da sua competência.

A comissão de farmácia e terapêutica reúne obrigatoriamente de três em três meses, sem prejuízo de poder reunir sempre que o presidente a convoque. As reuniões trimestrais da comissão de farmácia e terapêutica abordarão a recolha de informação sobre a prescrição e utilização dos medicamentos no ambiente hospitalar, tendo em vista a eficácia do tratamento do doente e o objetivo de poupança e racionalidade na gestão de *stocks*.

**Disponível em:** Despacho n.º1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

## **Anexo XXIX - Constituição e funções da Comissão de Controlo de Infecção (CCI)**

Segundo a circular normativa N.º: 18/DSQC/D, a CCI deve integrar na sua composição: um núcleo executivo, um núcleo de apoio técnico e um consultivo e um núcleo de membros dinamizadores ou elos de ligação. Os profissionais a integrar estes núcleos são nomeados pelo Órgão de Gestão da unidade de saúde, de entre aqueles que manifestem competências, sensibilidade e interesse por esta temática.

Compete aos Órgãos de Gestão, através da CCI, cumprir as estratégias consignadas no Programa Nacional de Controlo de Infecção, designadamente:

- Elaborar o Plano Operacional de Prevenção e Controlo de Infecção e implementar um sistema de avaliação das ações empreendidas;
- Implementar políticas e procedimentos de prevenção e controlo da infeção, e monitorizá-las através de auditorias periódicas. Proceder à revisão trienal das normas e sempre que surjam níveis de evidencia que o justifiquem;
- Conduzir a vigilância epidemiológica (VE) de acordo com os programas preconizados pelo PNCI e as necessidades das unidades de saúde;
- Investigar, controlar e notificar surtos de infeção, visando a sua efetiva prevenção;
- Monitorizar os riscos de infeção associados a novas tecnologias, dispositivos, produtos e procedimentos;
- Colaborar com o serviço de aprovisionamento na definição de características de material e equipamento clínico e não clínico com implicações no controlo e prevenção das Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde;
- Proceder, em articulação com os serviços de Higiene, Segurança e Saúde no Trabalho e de Gestão de Risco, à avaliação do risco biológico em cada serviço e desenvolver recomendações específicas, quando indicado;
- Participar no planeamento e acompanhamento da execução de obras a fim de garantir a adequação à prevenção das Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde;
- Participar no desenvolvimento e monitorização de programas de formação, campanhas e outras ações e estratégias de sensibilização;
- Participar e apoiar os programas de investigação relacionados com as Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde, a nível nacional e internacional.

**Disponível em:** Circular Normativa N.º: 18/DSQC/DSC: *Comissões de Controlo de Infecção*. Direcção-Geral da Saúde.

## **Anexo XXX - Constituição e funções da Comissão de Ética para Saúde (CES)**

As CES funcionam nas instituições e serviços de saúde públicos e unidades privadas de saúde. Às CES cabe zelar pela observância de padrões de ética no exercício das ciências médicas, por forma a proteger e garantir a dignidade e integridade humanas, procedendo à análise e reflexão sobre temas da prática médica que envolvam questões de ética. Citando o 2º Artigo do Decreto-Lei n.º 97/95: as CES têm uma composição multidisciplinar e são constituídas por sete membros, designados de entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos, juristas, teólogos, psicólogos, sociólogos ou profissionais de outras áreas das ciências sociais e humanas. As CES, sempre que considerem necessário, podem solicitar o apoio de outros técnicos ou peritos.

À CES compete:

- a) Zelar, no âmbito do funcionamento da instituição ou serviço de saúde respetivo, pela salvaguarda da dignidade e integridade humanas;
- b) Emitir, por sua iniciativa ou por solicitação, pareceres sobre questões éticas no domínio das atividades da instituição ou serviço de saúde respetivo;
- c) Pronunciar-se sobre os protocolos de investigação científica, nomeadamente os que se refiram a ensaios de diagnóstico ou terapêutica e técnicas experimentais que envolvem seres humanos e seus produtos biológicos, celebrados no âmbito da instituição ou serviço de saúde respetivo;
- d) Pronunciar-se sobre os pedidos de autorização para a realização de ensaios clínicos da instituição ou serviço de saúde respetivo e fiscalizar a sua execução, em especial no que respeita aos aspetos éticos e à segurança e integridade dos sujeitos do ensaio clínico;
- e) Pronunciar-se sobre a suspensão ou revogação da autorização para a realização de ensaios clínicos na instituição ou serviço de saúde respetivo;
- f) Reconhecer a qualificação científica adequada para a realização de ensaios clínicos, relativamente aos médicos da instituição ou serviço de saúde respetivo;
- g) Promover a divulgação dos princípios gerais da bioética pelos meios julgados adequados, designadamente através de estudos, pareceres ou outros documentos, no âmbito dos profissionais de saúde da instituição ou serviço de saúde respetivo.

No exercício das suas competências, as CES deverão ponderar, em particular, o estabelecido na lei, nos códigos deontológicos e nas declarações e diretrizes internacionais existentes sobre as matérias a apreciar.

**Disponível em:** Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

## Anexo XXXI - Objetivos e indicadores de qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHCB

Área/Processo	Objetivo/Indicador da qualidade	Periodicidade do acompanhamento
<b>Geral</b>	OB: Aumentar o número de comunicações (oral e poster)	Semestral
	IQ: Avaliar a satisfação dos colaboradores	Anual
	IQ: Avaliar a satisfação dos clientes internos	Anual
	IQ: Controlo da satisfação dos utentes de ambulatório	Anual
	OB: Aumentar o registo de intervenções farmacêuticas	Mensal
<b>Administrativo</b>	IQ: Monitorizar o encerramento mensal dos registos referentes às requisições de estupefacientes	Mensal
<b>Aquisição</b>	OB: Diminuir o número de pedidos urgentes	Mensal
	OB: Monitorizar o número de roturas de medicamentos	Mensal
<b>Conferência e armazenamento</b>	OB: Diminuir o número de não conformidade na entrada de medicamentos	Mensal
	IQ: Diminuir o número de regularizações efetuadas no armazém 10	Mensal
	IQ: Monitorizar o número de artigos, detetados em armazém cuja validade termina dentro de 9 meses	Mensal
	OB: Diminuir a taxa de abate de medicamentos	Mensal
	IQ: Monitorizar o número de não conformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos	Mensal
<b>Armazenamento (Gestão de gases)</b>	IQ: Monitorizar as não conformidades no armazenamento	Mensal
<b>Ensaio clínico</b>	OB: Monitorizar o controlo de <i>stocks</i>	Mensal
	IQ: Avaliar a adesão à terapêutica	Mensal
<b>Informação de medicamentos</b>	OB: Aumentar o registo das informações cedidas	Trimestral
	IQ: Controlar o tempo de resposta às questões (percentagem de resposta com demoras superiores a 30 minutos)	Mensal
<b>Farmacotecnia</b>	IQ: Diminuir o número de regularizações efetuadas - armazém 13 + armazém 10 respeitantes à farmacotecnia	Mensal
	OB: Melhorar o tempo de entrega e preparações de citotóxicos	Mensal
	IQ: Monitorizar o controlo microbiológico de superfícies	Trimestral
	IQ: Monitorizar o controlo microbiológico de produto	Mensal
	IQ: Monitorizar o controlo microbiológico de superfície	Trimestral
	IQ: Monitorizar o controlo microbiológico de produto	Mensal
	OB: Controlo da qualidade dos manipulados	Mensal
	IQ: Monitorizar as não conformidades na inserção de dados para carregamento	Mensal

	IQ: Monitorizar as não conformidades da manga	Mensal
	IQ: Monitorizar o número de discrepâncias de stock na FDS, no carregamento	Mensal
	IQ: Monitorizar as não conformidades na reembalagem	Mensal
<b>Distribuição por níveis</b>	IQ: Diminuir o número de reclamações na distribuição por níveis	Mensal
	OB: Monitorizar as visitas dos técnicos de diagnóstico e terapêutica aos serviços clínicos com medicamentos para registar as não conformidades	Trimestral
<b>Distribuição em Ambulatório</b>	IQ: Aumentar o número de folhetos informativos para fornecer ao doente aquando da dispensa	Trimestral
	IQ: Monitorizar o número de erros na dispensa (medicamento e dosagem - só aplicável a doentes de ambulatório)	Mensal
	IQ: Monitorizar a correta imputação aos centros de custo	Mensal
	OB: Diminuir o número de regularizações efetuadas - armazém 20	Mensal
<b>Distribuição em dose unitária</b>	IQ: Garantir o cumprimento do horário de entrega	Trimestral
	IQ: Diminuir o número de regularizações efetuadas - armazém 12	Mensal
	OB: Diminuir o número de erros de medicação da distribuição em dose unitária	Mensal
	OB: Monitorizar o número de não conformidades no armazenamento (armazém 12)	Mensal
<b>Farmacocinética</b>	OB: Aumentar a percentagem de propostas aceites	Trimestral
<b>Distribuição de Estupefacientes</b>	IQ: Monitorizar o número de NC na contagem de estupefacientes	Mensal
	IQ: Monitorizar o controlo mensal de estupefacientes nos serviços clínicos	Mensal
<b>Distribuição de Hemoderivados</b>	OB: Aumentar o número de circuitos encerrados - não aplicável a doentes em ambulatório	Mensal
	IQ: Monitorizar a devolução de hemoderivados nas 24 horas	Mensal
<b>Farmacovigilância e Farmácia Clínica</b>	OB: Aumentar o acompanhamento das terapêuticas e a interligação com os serviços	Trimestral
	IQ: Monitorizar o número de visitas efetuados aos SC sem visita clínica organizada	Mensal
	IQ: Monitorizar o número de fármacos incluídos na farmacovigilância ativa	Trimestral

IQ - Indicador da qualidade; OB - Objetivo da qualidade.

**Disponível em:** *Procedimentos operativos e procedimentos internos*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, EPE.