



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Mediadores inflamatórios no envelhecimento
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação

Sara Sofia Afonso Fernandes

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

Provas públicas já efetuadas

Orientador: Prof. Doutora Olga Lourenço
Coorientador: Prof. Doutora Graça Baltazar

Covilhã, janeiro de 2019

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à Covilhã e à UBI por me terem acolhido nestes longos 5 anos. Decerto vou recordá-los com muita saudade e orgulho.

À minha família, em especial os meus pais, por me proporcionarem esta oportunidade e nunca hesitarem em ajudar. A vós devo aquilo que sou hoje.

Ao meu querido irmão, Eduardo Fernandes, por ser tão chato e nunca me deixar ir abaixo. Obrigada pelo apoio e amizade.

Ao meu namorado e melhor amigo, Luís Lopes, por ser das pessoas que mais admiro, que é incansável e não me deixa desistir. Obrigada por todos os momentos partilhados, pelo apoio nos dias mais difíceis e todo o amor.

Aos meus amigos de sempre, obrigada pela compreensão e carinho ao longo deste tempo.

Aos amigos que ganhei na Covilhã, com um carinho especial, Andreia Gonçalves, Cristiano Alves, Filipa Martins, Filipe Queirós, Joana Alves, Marta Fernandes, Miguel Vaz, por todos os momentos inesquecíveis que vivemos juntos, por termos partilhado gargalhadas e choros e por se terem tornado a minha família fora de casa. Desejo a maior sorte para todos vós.

À minha orientadora, um profundo agradecimento por toda a disponibilidade em ajudar, profissionalismo e uma orientação brilhante ao longo de todo este projeto. Sem ela, nada disto era possível.

A toda a equipa da farmácia da Farmácia Modelar por todos os conhecimentos que me inculcaram, não só profissionais, mas também pessoais. Agradeço o empenho, a dedicação e a boa-disposição. Entrei numa farmácia de desconhecidos e saí de uma farmácia de amigos, que vou levar para sempre comigo, como um exemplo a seguir.

Ao Hospital Sousa Martins, no nome do Dr. Jorge Aperta, agradeço por me terem demonstrado a vida de um farmacêutico hospitalar e se mostrarem sempre disponíveis a esclarecer as minhas dúvidas.

Resumo

A minha experiência profissionalizante englobou 3 vertentes: investigação, farmácia hospitalar e farmácia comunitária.

No primeiro capítulo é descrito o projeto de investigação. O envelhecimento consiste na perda contínua e gradual da integridade fisiológica, afetando todas as células, tecidos e órgãos. O sistema imunitário é afetado de uma maneira particular, resultando numa resposta imunitária ineficaz e lenta. A sua constante ativação leva a uma maior libertação de mediadores inflamatórios, desencadeando um estado inflamatório crónico, característico nos idosos. Este processo proporciona o ambiente ideal para o aparecimento de doenças relacionadas com a idade e a morte precoce. O objetivo deste estudo foi rever trabalhos originais sobre mediadores inflamatórios em idosos e verificar se há diferenças nas suas concentrações séricas entre idosos saudáveis e indivíduos mais jovens, igualmente saudáveis. Os resultados foram contraditórios uma vez que, para um mesmo marcador existiram estudos com resultados muito díspares. No entanto, parece haver uma tendência para o aumento dos níveis séricos da IL-6, TNF- α , IL-8 e PCR. Novos estudos devem ser desenvolvidos para adquirirmos um conhecimento mais profundo acerca deste tema.

Os restantes capítulos correspondem às componentes profissionais. O segundo capítulo é referente ao estágio desenvolvido nos serviços farmacêuticos do Hospital Sousa Martins, na Guarda, entre 22 de janeiro de 2018 e 16 de março de 2018. O terceiro capítulo diz respeito ao estágio na Farmácia Modelar, no Teixoso, decorrido entre 19 de março de 2018 a 1 de junho de 2018. Nestes relatórios encontram-se descritos os conhecimentos e competências técnicas desenvolvidas no âmbito da profissão farmacêutica e o funcionamento dos serviços, apoiado por um enquadramento legal.

Palavras-chave

Inflammaging, mediadores inflamatórios, envelhecimento, farmácia comunitária, farmácia hospitalar

Abstract

My professional experience encompassed three aspects: research, hospital pharmacy and community pharmacy.

The first chapter describes the research project. Aging consists of the continuous and gradual loss of physiological integrity, affecting all cells, tissues and organs. The immune system is affected in a way resulting in an ineffective and slow immune response. The immune system constant activation leads to a greater release of inflammatory mediators, triggering a chronic inflammatory state, characteristic in the elderly. This process provides the ideal environment for the emergence of age-related diseases and early death. The aim of this study was to review original works on inflammatory mediators in the elderly and to verify if there are differences in their serological concentrations between healthy elderly and younger adults. The results were very conflicting since, for the same marker, there were studies with very different results. However, it appears to be a trend towards increased serum levels of IL-6, TNF- α , IL-8 and CRP. New studies should be developed to gain a deeper understanding of this topic.

The remaining chapters correspond to the professional components. The second chapter refers to the internship developed in the pharmaceutical services of the Hospital Sousa Martins, in Guarda, between January 22, 2018 and March 16, 2018. The third chapter concerns the internship in the Farmácia Modelar, in Teixoso, which runs from March 19, 2018 to June 1, 2018. These reports describe the technical knowledge and skills developed within the scope of the pharmaceutical profession and the operation of the services, supported by a legal framework.

Keywords

Inflammaging, inflammatory mediators, aging, community pharmacy, hospital pharmacy.

Índice

Capítulo 1 - Mediadores inflamatórios no envelhecimento

1.	Introdução.....	1
1.1	Imunosenesccência	2
1.1.1	Alterações no sistema imunitário inato	3
1.1.2	Alterações no sistema imunitário adaptativo	4
1.2	Inflamação	6
1.3	Mediadores Inflamatórios.....	7
2.	Objetivo do estudo	8
3.	Materiais e Métodos	9
4.	Resultados.....	9
4.1	Citocinas pro-inflamatórias	12
4.2	Citocinas anti-inflamatórias	23
4.3	Proteínas de fase aguda positivas	25
4.4	Proteínas de fase aguda negativas	29
4.5	Subanálise dos resultados	31
5.	Discussão de resultados.....	32
6.	Limitações do estudo	37
7.	Conclusão	38
8.	Perspetivas Futuras.....	38
9.	Referências Bibliográficas.....	39

Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Hospitalar

1.	Introdução e contextualização	49
2.	Seleção de medicamentos.....	50
3.	Aquisição	50
3.1	Cenários especiais de aquisição.....	52
3.1.1	Medicamentos que necessitam de autorização de utilização excepcional	52
3.1.2	Situações em rotura de stocks	52
3.1.3	Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	52
4.	Receção.....	53
5.	Armazenamento.....	53
5.1	Normas e sinalética de segurança	54
6.	Farmacotecnia	55
6.1	Preparações não estéreis.....	55
6.2	Preparações estéreis	56
6.2.1	Nutrição parentérica	56

6.2.2	Reconstituição de fármacos citotóxicos	56
7.	Distribuição	59
7.1	Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU).....	59
7.2	Distribuição tradicional.....	61
7.3	Distribuição por reposição de stocks nivelados	61
7.4	Distribuição em regime de ambulatório	62
7.5	Distribuição para os cuidados primários	64
7.6	Circuitos especiais de distribuição	65
7.6.1	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)	65
7.6.2	Hemoderivados	66
7.6.3	Citotóxicos	67
8.	Reembalagem	67
9.	Gases medicinais.....	68
10.	Nutrição	69
11.	Visitas médicas	70
12.	Farmacocinética	70
13.	Farmacovigilância	72
14.	Comissões Hospitalares.....	72
15.	Formação Complementar	73
16.	Referências bibliográficas	75

Capítulo 3 - Estágio em Farmácia Comunitária

1.	Introdução	77
2.	Caracterização da Farmácia Modelar	77
2.1	Espaço físico.....	77
2.2	Recursos Humanos.....	78
2.3	Sistema informático e videovigilância	79
2.4	Fontes de informação científica	80
3.	Aprovisionamento.....	80
3.1	Seleção dos fornecedores e submissão de encomendas	81
3.2	Receção de encomendas	82
3.2.1	Marcação de preços.....	83
3.2.2	Receção de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos e benzodiazepinas	83
3.2.3	Receção de matérias-primas e reagentes	84
3.3	Devoluções.....	84
4.	Armazenamento.....	84
4.1	Controlo de temperatura e humidade	85
4.2	Controlo de prazos de validade e de stocks	85
5.	Dispensa de medicamentos	86

5.1	Receita médica.....	86
5.2	Planos de participação	88
5.3	Dispensa de estupefacientes e psicotrópicos	89
5.4	Dispensa medicamentos não sujeitos a receita médica	90
5.5	Preparação e dispensa de medicamentos para os lares de idosos	90
6.	Dispensa de outros produtos de saúde	91
7.	Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia	92
8.	Preparação de medicamentos	93
8.1	Medicamentos manipulados.....	93
8.2	Preparações extemporâneas.....	93
9.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	94
9.1	Atendimento ao público	94
9.2	Valormed	94
10.	Gestão da farmácia	95
11.	Conferência e faturação do receituário dispensado	96
12.	Referências Bibliográficas	99

Anexos

- Anexo 1: Planificação do estágio curricular nos serviços farmacêuticos do Hospital Sousa Martins.
- Anexo 2: Anexo VII, necessário para a aquisição de MEP.
- Anexo 3: Lista dos medicamentos disponíveis no armazém dos SF.
- Anexo 4: Sinalética e normas de segurança: correspondência de cores e formas farmacêuticas.
- Anexo 5: Lista dos Medicamentos LASA do hospital.
- Anexo 6: Lista dos MAM do hospital.
- Anexo 7: Exemplo de uma etiqueta identificativa dos fármacos.
- Anexo 8: Guia de preparação do xarope de nistatina.
- Anexo 9: Registo do controlo ambiental da sala de preparação de citotóxicos.
- Anexo 10: Procedimentos em caso de derrame ou exposição acidental a citotóxicos.
- Anexo 11: Registo da dupla conferência de DIDDU.
- Anexo 12: Registo de não conferência de DIDDU.
- Anexo 13: Registo de erros detetados na DIDDU por parte dos serviços.
- Anexo 14: Termo de responsabilidade que os doentes de ambulatório têm de assinar, na primeira vez.
- Anexo 15: Plano nacional de vacinação: esquema vacinal recomendado.
- Anexo 16: MEP: Anexo X.
- Anexo 17: Impresso de registo da distribuição de hemoderivados (Via Farmácia).
- Anexo 18: Impresso de registo da distribuição de hemoderivados (Via Serviço).

- Anexo 19: Registo de reembalagem.
- Anexo 20: Registo de medicamentos desperdiçados na reembalagem.
- Anexo 21: Tabela resumo dos tempos de colheitas e intervalos terapêuticos.
- Anexo 22: Cálculo das doses da vancomicina e gentamicina.
- Anexo 23: Registo dos dados relativos à farmacocinética de cada doente avaliado.
- Anexo 24: Folha de notificação de reações adversas, para profissionais de saúde.
- Anexo 25: Situações passíveis de automedicação.

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma que descreve a pesquisa realizada

11

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Citocinas pró-inflamatórias séricas.	14
Tabela 2.	Citocinas anti-inflamatórias séricas.	24
Tabela 3.	Proteínas de fase aguda positivas séricas.	26
Tabela 4.	Proteínas de fase aguda negativas séricas.	30
Tabela 5.	Crterios usados por cada estudo para classificar um idoso.	31

Lista de Acrónimos e Siglas

Capítulo 1 - Mediadores inflamatórios no envelhecimento

AINES	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
BCR	Recetor da Célula B
CBA	<i>Cytometric bead array</i>
CMV	Citomegalovírus
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
INF	Interferão
LPS	Lipopolissacáridos
NK	Célula <i>Natural Killer</i>
PCR	Proteína C Reativa
RIA	Radioimunoensaio
SASP	<i>Senescence-Associated Secretory Phenotype</i>
SC	Senescência Celular
SPIS	Senescência Prematura Induzida por Stress
TCR	Recetores de Células T
TNF	Fator de Necrose Tumoral
Treg	Linfócitos T reguladores

Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Hospitalar

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
CA	Conselho de Administração
CCI	Comissão de Controlo de Infeção
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção Geral de Saúde
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DIU	Dispositivo Intrauterino
FH	Farmácia Hospitalar
GRP	Gabinete de Relações Públicas
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Arrestance</i>
HNSA	Hospital Nossa Senhora da Assunção
HSM	Hospital Sousa Martins
MAM	Medicamentos de Alto Risco

MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
NOC	Norma de Orientação Clínica
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistências a Antimicrobianos
SF	Serviços Farmacêuticos
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCA	Unidade de Cirurgia de Ambulatório
UCIC	Unidade de Cuidados Intermédios de Cirurgia
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes
ULS	Unidade Local de Saúde
ULSG	Unidade Local de Saúde da Guarda
UBI	Universidade da Beira Interior
VMER	Veículo Médico de Emergência e Reanimação

Capítulo 3 - Estágio em Farmácia Comunitária

ANF	Associação Nacional de Farmácias
CCF	Centro de Conferência de Faturas
DT	Diretor Técnico
FEFO	<i>First Expired First Out</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FM	Farmácia Modelar
IMC	Índice de Massa Corporal
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
PT	Prontuário Terapêutico
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
SAMS	Serviços de Assistência Médico Social
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SMS	<i>Short Message Service</i>

Capítulo 1 - Mediadores inflamatórios no envelhecimento

1. Introdução

O envelhecimento é um processo altamente complexo, impossível de contornar, que ocorre em todas as espécies que conhecemos. Consiste na perda contínua e gradual da integridade fisiológica, afetando todas as células, tecidos e órgãos. Ocorre um aumento da deterioração celular e da vulnerabilidade a agentes nocivos, sendo que o organismo não consegue responder tão eficazmente aos estímulos e torna-se mais suscetível ao aparecimento de patologias, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes e doenças neurológicas ^{1,2,3,4}. Incapaz de manter a homeostase, o resultado final é sempre o mesmo: a morte. Contudo, a causa exata do envelhecimento permanece desconhecida e atualmente pensa-se que se deve a vários fatores. Estamos constantemente em contacto com agentes nocivos: alguns são produzidos endogenamente através de processos metabólicos (como espécies reativas de oxigénio, por exemplo); outros a que somos expostos fisicamente (raios UV); ou agentes biológicos que invadem o nosso organismo (bactérias, vírus, fungos, parasitas). Assim, há quem refira que o envelhecimento resulta de uma acumulação de todos os danos que as células sofreram durante a vida, bem como modificações genéticas e epigenéticas ^{3,4}.

Tendo em conta que as células são os alicerces fundamentais dos humanos e animais, é natural que as alterações que nelas ocorrem contribuam para o processo de envelhecimento ⁵. A deterioração da integridade genómica e instabilidade genómica são aspetos críticos que ocorrem no envelhecimento, a nível celular ^{6,7}.

Para além disso, está bem documentado que os telómeros das células humanas encurtam ao longo da vida. Os telómeros são estruturas constituídas por sequências repetitivas de DNA e proteínas que formam as extremidades dos cromossomas e cuja principal função é proteger o material genético e manter a estabilidade estrutural do cromossoma ^{8,9}. A maquinaria de replicação do DNA não consegue transcreever completamente o DNA até às extremidades dos cromossomas levando a que, em cada ciclo de divisão celular, ocorra um atrito e encurtamento destas estruturas ¹⁰. Essa perda progressiva nas sucessivas mitoses atua como um relógio biológico para as divisões celulares ^{10,11}. Quando os telómeros diminuem o seu tamanho e atingem o limite de Hayflick, não é possível haver mais divisão celular e as células entram num processo designado como senescência celular (SC) ¹⁰.

A telomerase, uma enzima endógena, encarrega-se de manter o tamanho adequado dos telômeros. A cada divisão celular acrescenta-lhes sequências específicas e repetitivas de DNA, compensando a fração que tinha sido perdida ^{10,12}. Consequentemente, o telômero não diminui e a célula pode dividir-se sempre que precisa ¹³. No entanto, esta enzima é produzida unicamente em células germinativas ou cancerígenas. As células somáticas apresentam o gene desta enzima, mas não está ativado ¹⁴. Ou seja, as células somáticas possuem capacidade limitada para proliferação e isso determina o seu tempo de vida, enquanto que as células germinativas e cancerígenas apresentam tempo de vida aparentemente «infinito» ¹⁰. Há quem considere que a ativação da telomerase possa aumentar a longevidade e atrasar o envelhecimento. Contudo, muitos dos nossos órgãos, como o cérebro, são compostos maioritariamente por células que não se dividem pelo que a telomerase iria ter pouco efeito em atenuar os efeitos do envelhecimento nestes tecidos ⁵. Para além disso, esta enzima pode favorecer o desenvolvimento de carcinomas ¹².

Para além do mecanismo referido anteriormente, as células podem tornar-se senescentes em resposta a várias situações de stress podendo originar senescência prematura induzida por stress (SPIS) ¹⁵. Esta paralisação prematura no ciclo da célula é considerada como um mecanismo de supressão de tumores, impedindo que células pré-neoplásicas (danificadas) se continuem a dividir ¹⁶. Uma das teorias mais referenciadas que leva à SPIS é a do stress oxidativo. Com o avançar da idade há um decaimento na função das mitocôndrias, levando-as a produzirem maiores quantidades de radicais livres que, por sua vez, não conseguem ser neutralizadas com as nossas defesas antioxidantes. Daí, irá surgir uma acumulação destas substâncias muito reativas que provocam dano em proteínas, lípidos e DNA ^{17,18}. As principais diferenças entre SC e SPIS são o menor período de tempo necessário para a interrupção do ciclo celular no caso da SPIS e telômeros mais curtos na SC ¹⁵.

1.1 Imunosenescência

Todos os sistemas do organismo são afetados pelo envelhecimento, no entanto, neste trabalho, o foco serão apenas as alterações que ocorrem ao nível do sistema imunitário.

A principal característica do sistema imunitário diz respeito à capacidade de reconhecer e reagir especificamente aos mais variados tipos de agentes endógenos ou exógenos, com a finalidade de manter a homeostase do organismo. Perante os estímulos nocivos a que estamos sujeitos durante toda a vida, o organismo necessita de se adaptar, o que leva a uma série de alterações que remodelam o sistema imunitário, processo que se designa por imunosenescência ¹⁹. Aparentemente, nos idosos, o sistema imunitário está em permanente estado de ativação. Mas, quando é estimulado, não consegue desencadear uma resposta eficaz ou então esta é lenta e prolongada, conduzindo a uma capacidade de resposta

diminuída à vacinação, a defesas ineficientes a novas morbidades e até ao ressurgimento de antigas infeções latentes ^{20,21}.

O sistema imunitário é um sistema complexo do qual fazem parte inúmeras células que interagem entre si, para ativar uma resposta rápida e eficaz contra agentes nocivos ²². Os mecanismos desta resposta foram divididos nas componentes inata e adaptativa, que possuem diferentes propriedades e comunicam intimamente entre elas.

Ambas as partes do sistema imunitário são afetadas pelo processo de envelhecimento, contudo, as alterações na componente adaptativa são mais acentuadas ²³.

1.1.1 Alterações no sistema imunitário inato

O sistema imunitário inato é a nossa primeira linha de defesa ainda que, não apresente memória imunológica e tanta especificidade como a componente adaptativa. Este sistema compreende barreiras anatómicas, o sistema do complemento, mediadores inflamatórios e uma resposta celular mediada, principalmente, por monócitos/macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células *natural killer* (NK) ^{22,24}. Os recetores das células da imunidade inata são específicos para estruturas que são comuns a grupos de patógenos, não conseguindo distinguir diferentes tipos de microrganismos. Algumas células são residentes nos tecidos (como os macrófagos e as células dendríticas) e servem de sentinelas, controlando constantemente o aparecimento de antígenos estranhos ao organismo, enquanto que outras são ativadas e conseguem migrar para o sítio da agressão ^{25,26}. Todas estas células reduzem a presença de invasores através da morte celular (por exemplo, por fagocitose) ou com o aumento de mediadores inflamatórios que, para além de ajudarem a neutralizar a infeção, conseguem amplificar a resposta imunitária visto que atraem mais células imunitárias ao local necessário ^{25,26}. É a imunidade inata que alerta o organismo sobre a presença de uma infeção e aciona e modula os mecanismos da imunidade adaptativa ²⁶.

Os macrófagos provêm dos monócitos, células sanguíneas formadas na medula óssea. Os monócitos circulam pela corrente sanguínea até chegarem aos locais necessários, onde sofrem diferenciação (a macrófagos) e passam a desempenhar funções específicas ²⁷. Para além de realizarem a fagocitose, os macrófagos secretam substâncias que induzem a ativação de células envolvidas em processos inflamatórios e imunitários e participam na regulação da resposta imunitária adaptativa ^{22,28}. Outras características importantes são a presença de recetores de superfície que reconhecem microrganismos (por ex. *toll-like receptors*) e a capacidade de apresentar antígenos às células T ²². Nos idosos, há uma diminuição geral das funções dos macrófagos, nomeadamente, uma capacidade de fagocitose comprometida, redução na produção de radicais livres essenciais no combate a agentes invasores, diminuição

da secreção de citocinas e quimiocinas, menor expressão de *toll-like receptors* e redução da capacidade de apresentar antígenos ^{27,28,29,30}.

As células dendríticas representam o primeiro alerta na presença de patógenos. Para além de combaterem diretamente as substâncias nocivas, através da fagocitose, a sua principal função é migrar para os órgãos linfáticos e apresentar antígenos às células especializadas do sistema imunitário adaptativo ^{22,31}. A quantidade total destas células não parece ser afetada pelo envelhecimento, ao contrário da capacidade de fagocitose e migração, que estão comprometidas ^{28,32}. A secreção de citocinas é, igualmente, influenciada pela idade, sendo que, alguns subtipos libertam quantidades basais de citocinas, mas aquando da estimulação com antígenos, a sua resposta é diminuída ^{22,32}.

Os neutrófilos são células com curtos períodos de vida, que permanecem em circulação nos vasos sanguíneos até serem recrutadas para o sítio da infeção por quimiocinas e citocinas libertadas pelos macrófagos ³³. Uma vez no local, os neutrófilos fagocitam partículas e destroem microrganismos invasores por meio de enzimas e produção de espécies reativas de oxigénio ²². A maioria dos estudos refere que, com a idade, o número total de neutrófilos não parece ser afetado, mas estas células apresentam uma menor resposta a estímulos quimiotáticos, redução da infiltração de tecidos infetados, menor produção de espécies reativas de oxigénio e redução da capacidade fagocítica ^{22,24,27,30}.

As células NK são a primeira linha de defesa contra células infetadas com vírus, auxiliam na resolução da inflamação, na eliminação de células senescentes e modulam a resposta da imunidade adaptativa ^{22,34,35}. Os principais mecanismos de atuação baseiam-se na sua citotoxicidade e secreção de citocinas e quimiocinas ²⁸. No envelhecimento, a quantidade absoluta de células NK está aumentada, no entanto, os níveis de citotoxicidade e secreção de mediadores inflamatórios por célula estão diminuídos, ou seja, a senescência destas células está associada com uma capacidade funcional diminuída, mas que é parcialmente compensada pelo aumento da quantidade das mesmas ^{35,36}.

1.1.2 Alterações no sistema imunitário adaptativo

Da componente adaptativa fazem parte os linfócitos, nomeadamente, as células T e as células B. Esta componente é caracterizada pela sua alta especificidade e diversidade ³⁷. Sabe-se que os genes que codificam os recetores de antígenos dos linfócitos são formados por recombinação aleatória de segmentos de DNA durante a maturação destas células ³⁸. Como resultado, existem inúmeros recetores diferentes, o que lhes permite reconhecer uma variedade enorme de microrganismos ³⁹. O contacto com o antígeno seleciona qual o clone de linfócitos específico que vai proliferar nessa resposta ^{38,40}.

A exposição de um antígeno ao sistema imunitário adaptativo gera linfócitos de memória que se acumulam e se tornam mais numerosos com reexposições ao mesmo antígeno, desencadeando respostas mais rápidas e mais potentes ³⁸. Isto designa-se por memória imunológica ³⁸. Outra das principais propriedades deste sistema é a capacidade de não reagir contra antígenos do próprio organismo - tolerância - que é mantida, por exemplo, através da eliminação de linfócitos que apresentem recetores específicos para antígenos do próprio e que reajam contra o mesmo ^{38,39,41}. Quando existem anormalidades nestes mecanismos podem surgir patologias autoimunes.

As células T, os mediadores da imunidade celular, desenvolvem-se a partir de linfoblastos na medula óssea e, depois, viajam para o timo, órgão responsável pela maturação destas células ⁴². Aqui adquirem recetores de membrana específicos (CD4, CD8, para além dos recetores de células T (TCR)). Normalmente, as células T que conseguem ignorar os antígenos do próprio organismo sobrevivem e abandonam o timo ^{39,42}. Já os que são auto-reativos sofrem apoptose ou podem diferenciar-se em linfócitos T reguladores (Treg), que, posteriormente, regulam a reposta imunitária ⁴³. Após este processo de seleção, os linfócitos já maduros migram para os órgãos linfáticos periféricos, onde são designados como linfócitos T *naïve* ^{38,41}. O contacto com células apresentadoras de antígenos pode ativar células T CD4+ que se desenvolvem para linfócitos T auxiliares (acionam mais células do sistema imunitário, incluindo os linfócitos B, e libertam citocinas) ou reguladores (fulcrais na manutenção de tolerância imunitária ao próprio organismo e inibição de processos pró-inflamatórios quando a infeção já está resolvida) ^{38,39}. Pelo mesmo mecanismo são ativadas células T CD8+ que se diferenciam em linfócitos T citotóxicos, responsáveis pela destruição de células infetadas ou que apresentem anormalidades ^{38,39}. Podem ainda especializar-se em células T de memória, que desencadeiam uma resposta mais rápida e eficaz na reexposição ao mesmo agente invasor ⁴⁴.

Uma das alterações mais significativas que ocorre no envelhecimento é a involução do timo, que é caracterizada pela diminuição do seu tamanho total e substituição do seu tecido parenquimatoso por células adiposas ²⁸. Consequentemente, a quantidade de células T *naïve* é reduzida, afetando principalmente a população das células CD8+ ^{24,45}. Contudo, estas células conseguem manter a sua abundância durante muito tempo devido à sua capacidade de proliferação na periferia ⁴⁶. Para além da redução numérica, as células T *naïve* possuem vários defeitos funcionais, tais como, telómeros mais curtos, capacidade de proliferação e diferenciação comprometidas e diversidade de TCR restrito ^{22,24,28,46,47}. Há, ainda, uma acumulação de células T de memória, devido, por exemplo, a infeções virais crónicas, nomeadamente pelo citomegalovírus (CMV) ³⁰.

Os linfócitos B, intermediários da resposta humoral, representam o principal mecanismo de defesa contra patógenos e toxinas localizadas no exterior das células uma vez que,

produzem anticorpos, que se ligam aos antígenos e toxinas, neutralizam a infecção e marcam microrganismos para serem eliminados pelos fagócitos e pelo sistema do complemento ^{48,49}. Também derivam de células progenitoras linfoides, mas, ao contrário dos linfócitos T, a sua maturação ocorre na medula óssea, onde expressam os receptores de antígenos e adquirem características funcionais de células maduras ^{48,50}. Posteriormente, entram em circulação, migrando para os órgãos linfoides secundários ⁵⁰. Quando os receptores de células B (BCR) reconhecem um antígeno, os linfócitos B são ativados e inicia-se um processo de proliferação e diferenciação, que culmina na geração de plasmócitos com produção de imunoglobulinas com alta afinidade para o antígeno que originou a resposta, e linfócitos B de memória ^{48,50}. Numa situação de reexposição ao mesmo antígeno a resposta é mais rápida e ocorre a partir da ativação das células B de memória que promovem a produção de maiores quantidades de anticorpos específicos ⁵¹.

Nos idosos, há uma redução na capacidade de proliferação das células hematopoiéticas, afetando, especialmente a linhagem das células linfoides ⁵². Como consequência o número total de células B parece diminuir com a idade ^{52,53}. Adicionalmente, ocorre uma diminuição no repertório de células B, caracterizado por uma redução do número de células naïve e aumento concomitante de células de memória ^{53,54,55}. Estas células B de memória tornam-se mais resistentes à apoptose, resultando numa acumulação destas células nos idosos ²². A produção de anticorpos também é afetada, verificando-se que estes apresentam menor afinidade e especificidade para determinado antígeno ^{56,57}. No geral, observa-se uma menor capacidade de resposta a novos antígenos e menor eficácia da vacinação neste grupo etário ⁴⁶.

1.2 Inflamação

Um dos principais mecanismos que o sistema imunitário utiliza para reagir contra patógenos e/ou danos tecidulares é a inflamação aguda, que corresponde a uma acumulação de leucócitos, proteínas plasmáticas e fluido no local em questão ⁵⁸. A função da inflamação é eliminar a causa inicial da lesão, coordenar as respostas do sistema imunitário, eliminar as células e tecidos danificados para, à posteriori, iniciar a reparação dos tecidos e restaurar as funções normais ⁵⁸.

Geralmente, quando existe uma lesão, são ativadas células, como macrófagos e neutrófilos que se deslocam para o local ⁵⁹. Estas células, por sua vez, realizam a fagocitose dos elementos que estão na origem da inflamação e produzem mais mediadores inflamatórios, que atraem mais células imunitárias ⁵⁹. A migração de células e proteínas da corrente sanguínea para o sítio de infecção depende de alterações reversíveis que ocorrem nos vasos sanguíneos nesse local ⁶⁰. Estas incluem vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar a fluido e proteínas plasmáticas que, em conjunto, levam aos sintomas característicos da

inflamação: rubor, edema, dor, calor e perda de função ^{60,61}. A resposta é autolimitada e os sintomas desaparecem assim que é reestabelecida a homeostase fisiológica ⁶².

Nos idosos, a situação é diferente. Como já foi referido, o sistema imunitário dos idosos está constantemente a ser ativado ²⁰. Assim, não é de admirar que haja uma constante libertação de mediadores inflamatórios desencadeando uma condição inflamatória crónica, subclínica e de baixo grau ²⁰. No entanto, o aumento de mediadores inflamatórios verificado nos idosos é muito inferior ao esperado numa infeção aguda ^{10,63}. Este fenómeno foi denominado *Inflammaging* por Franceschi c. et al (2000), que refere que existe um aumento progressivo de um estado inflamatório, à medida que vamos envelhecendo, mesmo na ausência de patologias ⁶⁴. Desde então tem recebido atenção de vários investigadores que tentam testar essa teoria e aprofundar as causas e consequências ⁶⁴.

As células senescentes são hiporeplicativas, mas continuam metabolicamente ativas e conseguem executar as tarefas normais das células das quais derivaram ⁶⁵. Para além disso, adquirem um fenótipo diferente (SASP- Senescence-Associated Secretory Phenotype), caracterizado pela secreção de substâncias proinflamatórias, que contribui para a condição de inflamação crónica observada nos idosos ^{66,67}. O SASP mantém as células no seu estado de senescência e ainda promove a senescência de células vizinhas ⁶⁸. Portanto, à medida que envelhecemos, há uma acumulação de células senescentes, quer seja pelo aumento da sua produção ou pela diminuição da sua clearance pelo sistema imunitário ⁶⁷.

É ainda importante realçar que não há apenas uma estimulação dos processos proinflamatórios, mas existe uma resposta anti-inflamatória ineficaz que facilita o desenvolvimento de fragilidade e doenças relacionadas com a idade, tais como patologias cardiovasculares e neurológicas ^{3,69}.

1.3 Mediadores Inflamatórios

A resposta inflamatória representa um processo biológico e bioquímico, muito complexo, que envolve células do sistema imunitário e uma panóplia de mediadores inflamatórios. Podem-se considerar várias categorias, como: citocinas, proteínas de fase aguda, enzimas, etc. ⁷⁰.

Relativamente às citocinas, representam um grupo extenso de proteínas envolvidas na interação e comunicação entre as células, durante a resposta inflamatória/imunitária. Há citocinas que desempenham outros papéis, como antivirais, antineoplásicas, hematopoiéticas... que não vão ser aprofundadas neste trabalho ⁷¹. Podem atuar na própria célula que as secretou (ação autócrina), em células próximas (ação parácrina) e ainda em células distantes (ação endócrina) ⁷⁰. As citocinas são pleiotrópicas e redundantes visto que a

mesma citocina pode ter efeitos diferentes em alvos diferentes e diferentes citocinas podem ter o mesmo efeito ⁷².

Este grande grupo engloba ainda as quimiocinas (citocinas com atividade quimiotática) e as interleucinas (citocinas produzidas por leucócitos e que atuam noutros leucócitos) ⁷². São produzidas em vários locais, mas principalmente pelos macrófagos e linfócitos T. Exercem efeitos negativos e positivos em várias células-alvo, sendo que existem citocinas pró-inflamatórias (interleucina (IL)-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, fator de necrose tumoral (TNF)- α , interferão (INF)- γ) e citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-5, IL-10, TGF- β (fator de crescimento transformador)) ⁷⁰.

As proteínas de fase aguda são proteínas plasmáticas, produzidas predominantemente pelos hepatócitos, em resposta a estímulos de citocinas pró-inflamatórias, em situações de inflamação, traumatismo, infecção ou dano tecidual. São libertadas para a circulação sanguínea e as suas concentrações plasmáticas variam consoante a ocorrência e a intensidade dos estímulos ^{73,74}. Subdividem-se em positivas e negativas. As proteínas de fase aguda positivas são um grupo de proteínas cuja libertação é aumentada durante a inflamação. Algumas atuam para destruir ou inibir o crescimento de agentes infecciosos, como a proteína C reativa (PCR), proteína amiloide A sérica, haptoglobina; enquanto outras limitam a passagem de patógenos, como os fatores de coagulação que levam à formação de coágulos ⁷⁴. Ao mesmo tempo que o fígado aumenta a produção de algumas proteínas de fase aguda, diminui a produção de outras, as designadas proteínas de fase aguda negativas. Delas são exemplo a albumina, transferrina, transtirretina, etc., cujos níveis estão diminuídos aquando uma inflamação ⁷⁴. O efeito fisiológico pensa-se que seja no sentido de poupar aminoácidos para a produção das proteínas positivas.

Visto estes marcadores estarem envolvidos na inflamação, é de esperar que a sua concentração aumente com o envelhecimento. A sua quantificação pode constituir um marco na previsão de doenças relacionadas com a idade e um alvo terapêutico para aumentar a longevidade e reduzir o risco de mortalidade.

2. Objetivo do estudo

Como já foi mencionado, os idosos apresentam um estado pró-inflamatório, caracterizado por níveis superiores de mediadores inflamatórios ⁶⁴.

Como tal, o objetivo deste trabalho consistiu numa revisão bibliográfica de estudos originais que avaliaram concentrações séricas de mediadores inflamatórios em idosos e adultos jovens saudáveis, com o intuito de verificar se existem diferenças entre os grupos etários.

3. Materiais e Métodos

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed, utilizando a seguinte expressão de pesquisa: “(((aging [MESH]) AND Inflammation [MESH])) OR inflamm aging [MESH]”. Foram inseridos filtros de língua inglesa e estudos realizados apenas em humanos para limitar os resultados da pesquisa a estudos de potencial interesse. Não foram colocados limites de data de publicação. A pesquisa foi realizada no mês de julho de 2018 e toda a literatura inserida na base de dados até dia 25, desse mesmo mês, foi considerada.

Posteriormente, procedeu-se a uma breve leitura de títulos e abstracts, onde se excluíram todos aqueles que não referenciavam, de alguma maneira, idosos e/ou mediadores inflamatórios, cuja população em estudo não fosse humanos e investigações na área da genética. Na seleção dos artigos foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: estudos que avaliassem as quantidades de biomarcadores inflamatórios *in vivo*, em idosos saudáveis; os critérios que definiam uma pessoa como «saudável» deviam estar explícitos; os idosos tinham de ser comparados com um grupo controlo de indivíduos adultos jovens, igualmente saudáveis. Foram excluídos todos os artigos cuja população de estudo não fosse humana ou tivesse patologias, artigos que não se encontravam disponíveis em inglês, estudos sem grupo controlo ou cujo grupo de controlo não fosse adequado, estudos genéticos e estudos cujo objetivo fosse apenas avaliar a produção *in vitro* de biomarcadores.

Alguns artigos de revisão da literatura foram incluídos neste trabalho como informação de apoio, e a sua lista de referências bibliográficas foi explorada por forma a encontrar estudos originais de possível interesse. Esses foram analisados segundo os critérios acima descritos.

Neste trabalho é considerado “idoso” qualquer indivíduo que tenha 65 ou mais anos de idade, embora esta não tenha sido a classificação usada em alguns dos estudos ⁷⁵. No grupo controlo de indivíduos mais jovens são incluídos aqueles que possuem idades entre os 18 e 64 anos. Considerou-se como “idoso saudável” aquele que apresenta baixo risco de patologias e de incapacidades funcionais, bom funcionamento mental e físico, participação ativa na vida e na sociedade e uma perceção positiva de qualidade de vida e bem-estar ⁷⁶.

4. Resultados

Após a estratégia de pesquisa utilizada restaram 63 artigos que foram lidos na sua íntegra. Tendo em conta os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram incluídos nesta análise 10 estudos.

No total foram incluídos 872 indivíduos, dos quais 314 eram adultos jovens, 124 eram adultos de meia-idade e 434 eram idosos. O mínimo de idade que os estudos estabeleceram para

incluir pessoas no grupo idoso foi bastante variável. 5 estudos consideraram pessoas com idades acima dos 65 anos, 3 incluíram ainda os que tinham idade superior a 60 anos, 1 artigo abrangeu os que tinham idade superior a 55 anos e o restante incluiu indivíduos acima dos 50 anos.

Os critérios que definiam os indivíduos como saudáveis diferiram, mas a maioria dos estudos teve em conta aspetos relacionados com a ausência de patologias agudas e/ou crónicas, análises químicas e bioquímicas e farmacoterapia estabelecida, principalmente a que influenciava o sistema imunitário.

Os resultados foram divididos consoante o tipo de mediador por forma a facilitar a análise dos mesmos. Encontram-se resumidos nas tabelas 1, 2, 3 e 4.

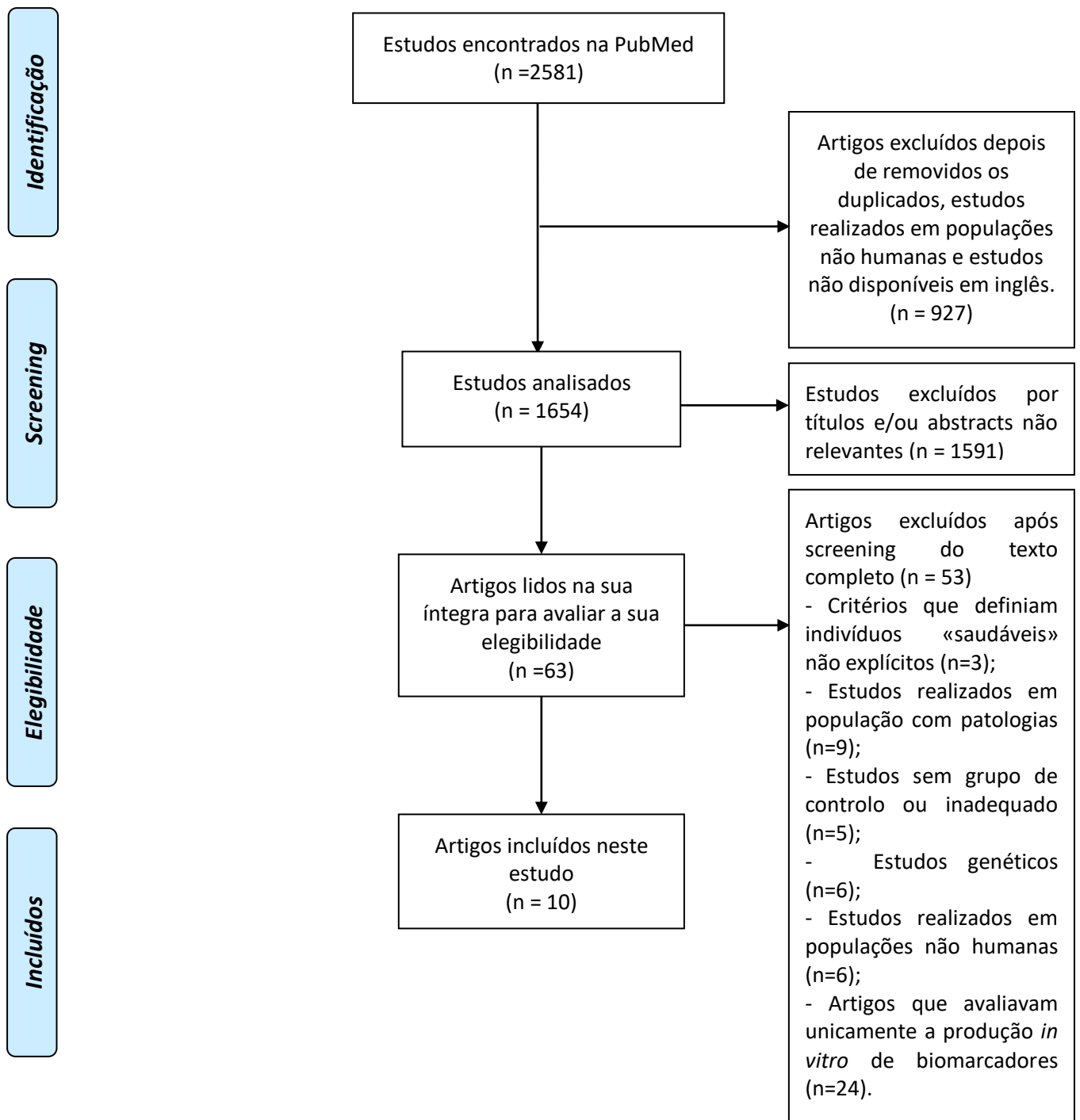


Figura 1. Fluxograma que descreve a pesquisa realizada.

4.1 Citocinas pro-inflamatórias

As citocinas pro-inflamatórias avaliadas foram a IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IL-8, IL-15, INF- γ e a IL-17. Foram abordadas por nove estudos num total de 279 indivíduos idosos e de 391 indivíduos pertencentes ao grupo controlo.

Sete estudos avaliaram a IL-6, onde estão incluídos 239 idosos e 339 indivíduos não idosos. Os resultados não foram coincidentes. A equipa de Hager K., Wei J. e Álvarez-Rodríguez L. observaram uma correlação positiva entre os níveis séricos da IL-6 e a idade ^{78,80,82}. Wyczalkowska-Tomasik A. e colaboradores encontraram níveis significativamente superiores no grupo de 60-70 anos em comparação com os grupos de 20-30 e 30-40 anos ⁷⁷. O grupo de 70-90 anos apresentou, igualmente, um aumento significativo na concentração sérica em relação ao grupo de 20-30 anos ⁷⁷. Os restantes estudos, Beharka A. e colaboradores, Kim H. e colaboradores e Elisia I. e colaboradores, não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos ^{79,81,83}.

O TNF- α foi abordado por 5 estudos, perfazendo 175 idosos e 279 indivíduos no grupo controlo. Apenas 1 estudo verificou um aumento significativo nas concentrações séricas de TNF- α nos idosos em relação aos jovens (Álvarez-Rodríguez L. e colaboradores) ⁸². As equipas de Mooradian A., Elisia I., Kim H. e Wyczalkowska-Tomasik A. encontraram níveis superiores nos idosos, embora os resultados não sejam estatisticamente diferentes ^{77,81,83,84}.

No que diz respeito à IL-1 β , as 5 investigações que a analisaram incluíram 146 idosos e 190 indivíduos mais jovens. Apenas Álvarez-Rodríguez L. e colaboradores obtiveram uma correlação positiva entre os níveis séricos e a idade ⁸². Nos restantes estudos não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ^{80,81,83,84}.

Acerca da IL-1 α , os dois estudos que a avaliaram (Wei J. e colaboradores e Mooradian A. e colaboradores) englobaram 50 idosos e 62 indivíduos mais jovens. Ambos verificaram um aumento nos níveis séricos, mas em nenhum a diferença foi significativa ^{80,84}.

Três estudos analisaram a IL-8, onde foram incluídos 135 idosos e 196 indivíduos mais jovens. Em todos os casos, depararam-se com um aumento das concentrações séricas nos idosos, mas as diferenças não foram significativas entre os grupos em estudo ^{77,81,83}.

No que toca à IL-15, apenas 2 estudos a abordaram, totalizando 76 idosos e 76 indivíduos no grupo de controlo. Gangemi S. e colaboradores encontraram níveis superiores nos ultracentenários em relação aos do grupo controlo de meia-idade, diferença considerada como estatisticamente significativa ⁸⁵. Kim H. e colaboradores, apesar de os resultados terem apresentado um aumento nos idosos, esta alteração não foi significativa ⁸¹.

Três estudos avaliaram o INF- γ , englobando 96 idosos e 128 indivíduos mais jovens. Os resultados não mostraram diferenças significativas. Álvarez-Rodríguez L. e colaboradores encontraram apenas um ligeiro aumento no grupo de meia-idade ⁸². No estudo de Elisia I. e sua equipa, há um aumento dos valores em função da idade, nos dois sexos, mas as alterações observadas não foram significativas ⁸³. Kim H. e colaboradores verificaram uma diminuição dos valores séricos nos idosos em relação aos jovens, mas a diferença não foi significativa ⁸¹.

A IL-17 foi estudada por 3 estudos que incluíram 96 idosos e 128 indivíduos mais jovens. Os resultados foram contraditórios. Álvarez-Rodríguez L. e colaboradores obtiveram uma correlação negativa entre os níveis séricos e a idade ⁸². Elisia I. e a sua equipa verificaram valores séricos inferiores nos idosos, em ambos os sexos, diferenças essas consideradas significativas ⁸³. Kim H. e colaboradores observaram uma alteração significativa: um aumento da concentração sérica de IL-17 nos idosos em comparação aos jovens ⁸¹.

Tabela 1. Citocinas pró-inflamatórias séricas.

Citocina pró-inflamatória	Autor (ano)	Nº de pessoas em estudo (homens + mulheres)	Subpopulações	Crítérios de inclusão	Matriz biológica avaliada	Método de quantificação	Concentrações obtidas em pg/mL (média ± desvio padrão)
IL-6	Wyczalkowska-Tomasik A. e colaboradores (2016) ⁷⁷	180 (86 + 94)	Foram divididos em grupos de 30 indivíduos consoante as décadas de idade (20-30; ...; 70-90)	<p>Sem doenças crónicas na história clínica (incluindo diabetes) e nenhum tomava medicação</p> <p>Resultados de análises bioquímicas dentro dos valores de referência</p> <p>Valores normais de pressão arterial e Índice de Massa Corporal (IMC)</p>	Sangue periférico	ELISA	<ul style="list-style-type: none"> • 20-30: 0,11 ± 0,59 • 30-40: 0,48 ± 1,49 • 40-50: 0,26 ± 0,98 • 50-60: 0,82 ± 1,66 • 60-70: 2,63 ± 5,73 • 70-90: 2,18 ± 2,83
	Hager K. e colaboradores (1994) ⁷⁸	59	<p>20 jovens (31 ± 5 anos)</p> <p>19 com meia-idade (53 ± 5 anos)</p> <p>20 idosos (75 ± 5 anos)</p>	<p>Auto perceção de bem-estar</p> <p>Sem doenças crónicas</p> <p>Parâmetros bioquímicos dentro dos valores normais</p>	Sangue periférico	ELISA	<p>Jovens: 0,34 ± 0,39</p> <p>Meia-idade: 0,25 ± 0,31</p> <p>Idosos: 1,05 ± 0,77</p>
	Beharka A. e colaboradores (2001) ⁷⁹	47 homens	<p>21 jovens (26,6 ± 2,7 anos)</p> <p>26 idosos (73,0 ± 4,8 anos)</p>	<p>Voluntários sem doença aguda ou crónica</p> <p>Terapêutica não regular com anti-inflamatórios não esteroides (AINES)</p> <p>Os que não tomavam vitaminas e suplementos minerais nos últimos 3 meses</p>	Sangue periférico	ELISA	<p>Jovens: 457 ± 231</p> <p>Idosos: 173 ± 86</p>

				Avaliação física, incluindo uma radiografia ao tórax, eletrocardiograma, perfil químico, contagem de células do sangue e análises à urina, antes de serem admitidos para o estudo			
	Wei J. e colaboradores (1992) ⁸⁰	62 (27 + 35)	31 jovens (idades entre os 26 e 54 anos) 31 idosos (com idades entre os 55 e os 75 anos)	As pessoas em estudo foram questionadas acerca da sua história clínica, incluindo doenças físicas, neurológicas e mentais, doenças infecciosas assim como a toma de medicamentos antes da colheita de sangue	Sangue periférico	Radioimunoensaio (RIA)	Jovens homens: 134,75 ± 22 Idosos homens: 184,25 ± 87,5 Jovens mulheres: 120 ± 35,75 Idosos mulheres: 141,75 ± 50,5
	Kim H. e colaboradores (2011) ⁸¹	110 (46 + 64)	55 jovens (34,8 ± 5,7 anos) 55 idosos (70,4 ± 4,9 anos)	Os sujeitos não tinham história de hipertensão, diabetes mellitus, doença cardiovascular, cancro, doença renal crónica, doença cerebrovascular ou qualquer condição inflamatória crónica Indivíduos não fizeram exercício físico nem ingeriram álcool nas 24 horas antes da colheita de sangue	Sangue periférico	Imunoensaio multiplexado baseado em esferas	Jovens: 2,91 ± 6,45 Idosos: 2,57 ± 5,22
	Álvarez-Rodríguez L. e colaboradores (2012) ⁸²	73 (24 + 49)	28 jovens (26,2 ± 2,4 anos) 24 com meia-idade (44,7 ± 8,4 anos) 21 idosos (70,6 ± 7,9 anos)	Sem história de doença infecciosa crónica, neoplasias ou doença inflamatória	Sangue periférico	<i>Cytometric bead array</i> (CBA)	Jovens: 1,62 Meia-idade: 2,0 Idosos: 3,43

	Elisia I. e colaboradores (2017) ⁸³	41 (21 + 20)	21 jovens (idades entre 20 a 35 anos) 20 idosos (idades entre os 50 a 77 anos)	Não-fumadores Sem história de doença cardíaca, demência, doença inflamatória do intestino ou cancro IMC entre 18-35	Sangue periférico	Luminex magnético	Jovens homens: 6 ± 2 Idosos homens: 8 ± 2 Jovens mulheres: 3 ± 1,8 Idosos mulheres: 8,8 ± 2,5
TNF-α	Mooradian A. e colaboradores (1991) ⁶⁴	50	31 jovens homens (28,1 ± 3,8 anos) 19 idosos (73 ± 4,1 anos)	Sem doença ativa ou queixas de saúde Nenhum tomava medicação prescrita.	Sangue periférico	ELISA	Jovens homens: 71,9 ± 156,4 Idosos: 122,9 ± 250,4
	Wyczalkowska-Tomasik A. e colaboradores (2016) ⁷⁷	180 (86 + 94)	Foram divididos em grupos de 30 indivíduos consoante as décadas de idade (20-30; ...; 70-90)	Sem doenças crónicas na história clínica (incluindo diabetes) e nenhum tomava medicação Resultados de análises bioquímicas dentro dos valores de referência Valores normais de pressão arterial e IMC	Sangue periférico	ELISA	<ul style="list-style-type: none"> • 20-30: 0,00 ± 0,00 • 30-40: 0,57 ± 3,03 • 40-50: 1,84 ± 9,38 • 50-60: 0,65 ± 3,38 • 60-70: 0,80 ± 4,25 • 70-90: 2,44 ± 8,78
	Kim H. e colaboradores (2011) ⁸¹	110 (46 + 64)	55 jovens (34,8 ± 5,7 anos) 55 idosos (70,4 ± 4,9 anos)	Os sujeitos não tinham história de hipertensão, diabetes mellitus, doença cardiovascular, cancro, doença renal crónica, doença cerebrovascular ou qualquer condição inflamatória crónica	Sangue periférico	Imunoensaio multiplexado baseado em esferas	Jovens: 3,21 ± 4,04 Idosos: 4,94 ± 4,79

				Indivíduos não fizeram exercício físico nem ingeriram álcool nas 24 horas antes da colheita de sangue			
	Álvarez-Rodríguez L. e colaboradores (2012) ⁸²	73 (24 + 49)	28 jovens (26,2 ± 2,4 anos) 24 com meia-idade (44,7 ± 8,4 anos) 21 idosos (70,6 ± 7,9 anos)	Sem história de doença infecciosa crônica, neoplasias ou doença inflamatória	Sangue periférico	CBA	Jovens: 0,1 Meia-idade: 0,4 Idosos: 1,24
	Elisia I. e colaboradores (2017) ⁸³	41 (21 + 20)	21 jovens (idades entre 20 a 35 anos) 20 idosos (idades entre os 50 a 77 anos)	Não-fumadores Sem história de doença cardíaca, demência, doença inflamatória do intestino ou cancro IMC entre 18-35	Sangue periférico	Luminex magnético	Jovens homens: 28,5 ± 10 Idosos homens: 42,5 ± 10 Jovens mulheres: 15 ± 5 Idosos mulheres: 45 ± 17,5
IL-1B	Wei J. e colaboradores (1992) ⁸⁰	62 (27 + 35)	31 jovens (idades entre os 26 e 54 anos) 31 idosos (com idades entre os 55 e os 75 anos)	As pessoas em estudo foram questionadas acerca da sua história clínica, incluindo doenças físicas, neurológicas e mentais, doenças infecciosas assim como a toma de medicamentos antes da colheita de sangue	Sangue periférico	RIA (radioimunoensaio)	Jovens homens: 950,4 ± 134,4 Idosos homens: 931,2 ± 121,6 Jovens mulheres: 918,4 ± 140,8 Idosos mulheres: 876,8 ± 153,6
	Mooradian A. e colaboradores (1991) ⁸⁴	50	31 jovens homens (28,1 ± 3,8 anos) 19 idosos (73 ± 4,1 anos)	Sem doença ativa ou queixas de saúde Nenhum tomava medicação prescrita	Sangue periférico	ELISA	Jovens homens: 3.57 Idosos: 0,0

	Kim H. e colaboradores (2011) ⁸¹	110 (46 + 64)	55 jovens (34,8 ± 5,7 anos) 55 idosos (70,4 ± 4,9 anos)	Os sujeitos não tinham história de hipertensão, diabetes mellitus, doença cardiovascular, cancro, doença renal crónica, doença cerebrovascular ou qualquer condição inflamatória crónica Indivíduos não fizeram exercício físico nem ingeriram álcool nas 24 horas antes da colheita de sangue	Sangue periférico	Imunoensaio multiplexado baseado em esferas	Jovens: 2,04 ± 4,93 Idosos: 2,52 ± 7,41
	Álvarez-Rodríguez L. e colaboradores (2012) ⁸²	73 (24 + 49)	28 jovens (26,2 ± 2,4 anos) 24 com meia-idade (44,7 ± 8,4 anos) 21 idosos (70,6 ± 7,9 anos)	Sem história de doença infecciosa crónica, neoplasias ou doença inflamatória	Sangue periférico	CBA	Jovens: 0,41 Meia-idade: 0,79 Idosos: 1,13
	Elisia I. e colaboradores (2017) ⁸³	41 (21 + 20)	21 jovens (idades entre 20 a 35 anos) 20 idosos (idades entre os 50 a 77 anos)	Não-fumadores Sem história de doença cardíaca, demência, doença inflamatória do intestino ou cancro IMC entre 18-35	Sangue periférico	Luminex magnético	Jovens homens: 22,5 ± 7,5 Idosos homens: 35 ± 7,5 Jovens mulheres: 15 ± 5 Idosos mulheres: 25 ± 10
IL-1α	Wei J. e colaboradores (1992) ⁸⁰	62 (27 + 35)	31 jovens (idades entre os 26 e 54 anos) 31 idosos (com idades entre os 55 e os 75 anos)	As pessoas em estudo foram questionadas acerca da sua história clínica, incluindo doenças físicas, neurológicas e mentais, doenças infecciosas assim como a toma de medicamentos antes da colheita de sangue	Sangue periférico	RIA	Jovens homens: 425,6 ± 112 Idosos homens: 601,6 ± 371,2 Jovens mulheres: 617,6 ± 422,4 Idosos mulheres: 649,6 ± 579,2

	Mooradian A. e colaboradores (1991) ⁸⁴	50	31 jovens homens (28,1 ± 3,8 anos) 19 idosos (73 ± 4,1 anos)	Sem doença ativa ou queixas de saúde Nenhum tomava medicação prescrita	Sangue periférico	ELISA	Jovens homens: 123,7 ± 258,7 Idosos: 156,5 ± 539,5
IL-8	Kim H. e colaboradores (2011) ⁸¹	110 (46 + 64)	55 jovens (34,8 ± 5,7 anos) 55 idosos (70,4 ± 4,9 anos)	Os sujeitos não tinham história de hipertensão, diabetes mellitus, doença cardiovascular, cancro, doença renal crónica, doença cerebrovascular ou qualquer condição inflamatória crónica. Indivíduos não fizeram exercício físico nem ingeriram álcool nas 24 horas antes da colheita de sangue.	Sangue periférico	Imunoensaio multiplexado baseado em esferas	Jovens: 23,9 ± 29,7 Idosos: 27,6 ± 43,9
	Elisia I. e colaboradores (2017) ⁸³	41 (21 + 20)	21 jovens (idades entre 20 a 35 anos) 20 idosos (idades entre os 50 a 77 anos)	Não-fumadores Sem história de doença cardíaca, demência, doença inflamatória do intestino ou cancro IMC entre 18-35	Sangue periférico	Luminex magnético	Jovens homens: 30 ± 4 Idosos homens: 34,6 ± 7 Jovens mulheres: 18 ± 5,8 Idosos mulheres: 32 ± 7
	Wyczalkowska-Tomasik A. e colaboradores (2016) ⁷⁷	180 (86 + 94)	Foram divididos em grupos de 30 indivíduos consoante as décadas de idade (20-30; ...; 70-90)	Sem doenças crónicas na história clínica (incluindo diabetes) e nenhum tomava medicação. Resultados de análises bioquímicas dentro dos valores de referência.	Sangue periférico	ELISA	<ul style="list-style-type: none"> • 20-30: 25,37 ± 53,82 • 30-40: 27,66 ± 97,65 • 40-50: 33,92 ± 72,61 • 50-60: 41,33 ± 72,01 • 60-70: 32,34 ± 95,49 • 70-90: 25,46 ± 45,05

				Valores normais de pressão arterial e IMC.			
IL-15	Gangemi S. e colaboradores (2005) ⁸⁵	72 (10 + 62)	21 com meia-idade (idades entre os 30-59 anos) 21 idosos (idades entre os 60-89 anos) 30 Ultracentenários (idades superiores a 95 anos)	Todos os idosos em estudo viviam em casa, de uma forma independente Não fumadores Sem história de enfarte do miocárdio, eventos cerebrovasculares, diabetes, cancro ou nefropatias	Sangue periférico	ELISA	Jovens: 1,73 ± 0,50 Idosos: 1,94 ± 1,32 Ultracentenários: 3,05 ± 1,41
	Kim H. e colaboradores (2011) ⁸¹	110 (46 + 64)	55 jovens (34,8 ± 5,7 anos) 55 idosos (70,4 ± 4,9 anos)	Os sujeitos não tinham história de hipertensão, diabetes mellitus, doença cardiovascular, cancro, doença renal crónica, doença cerebrovascular ou qualquer condição inflamatória crónica. Indivíduos não fizeram exercício físico nem ingeriram álcool nas 24 horas antes da colheita de sangue.	Sangue periférico	Imunoensaio multiplexado baseado em esferas	Jovens: 3,04 ± 2,17 Idosos: 3,44 ± 4,31
INF-γ	Kim H. e colaboradores (2011) ⁸¹	110 (46 + 64)	55 jovens (34,8 ± 5,7 anos) 55 idosos (70,4 ± 4,9 anos)	Os sujeitos não tinham história de hipertensão, diabetes mellitus, doença cardiovascular, cancro, doença renal crónica, doença	Sangue periférico	Imunoensaio multiplexado baseado em esferas	Jovens: 13,1 ± 22,7 Idosos: 10,3 ± 18,4

				cerebrovascular ou qualquer condição inflamatória crónica. Indivíduos não fizeram exercício físico nem ingeriram álcool nas 24 horas antes da colheita de sangue.			
	Elisia I. e colaboradores (2017) ⁸³	41 (21 + 20)	21 jovens (idades entre 20 a 35 anos) 20 idosos (idades entre os 50 a 77 anos)	Não-fumadores Sem história de doença cardíaca, demência, doença inflamatória do intestino ou cancro IMC entre 18-35	Sangue periférico	Luminex magnético	Jovens homens: 26,25 ± 8,75 Idosos homens: 36,25 ± 7,5 Jovens mulheres: 17,5 ± 6,25 Idosos mulheres: 37,5 ± 8,75
	Álvarez-Rodríguez L. e colaboradores (2012) ⁸²	73 (24 + 49)	28 jovens (26,2 ± 2,4 anos) 24 com meia-idade (44,7 ± 8,4 anos) 21 idosos (70,6 ± 7,9 anos)	Sem história de doença infecciosa crónica, neoplasias ou doença inflamatória.	Sangue periférico	ELISA	Jovens: 0,29 ± 0,34 Meia-idade: 0,86 ± 2,86 Idosos: 0,19 ± 0,28
IL-17	Álvarez-Rodríguez L. e colaboradores (2012) ⁸²	73 (24 + 49)	28 jovens (26,2 ± 2,4 anos) 24 com meia-idade (44,7 ± 8,4 anos) 21 idosos (70,6 ± 7,9 anos)	Sem história de doença infecciosa crónica, neoplasias ou doença inflamatória.	Sangue periférico	ELISA	Jovens: 4,11 ± 5,62 Meia-idade: 2,95 ± 5,82 Idosos: 0,68 ± 3,77
	Kim H. e colaboradores (2011) ⁸¹	110 (46 + 64)	55 jovens (34,8 ± 5,7 anos) 55 idosos (70,4 ± 4,9 anos)	Os sujeitos não tinham história de hipertensão, diabetes mellitus, doença cardiovascular, cancro, doença renal crónica, doença	Sangue periférico	Imunoensaio multiplexado baseado em esferas	Jovens: 6,53 ± 7,42 Idosos: 12,2 ± 37,9

				cerebrovascular ou qualquer condição inflamatória crônica. Indivíduos não fizeram exercício físico nem ingeriram álcool nas 24 horas antes da colheita de sangue.			
	Elisia I. e colaboradores (2017) ⁸³	41 (21 + 20)	21 jovens (idades entre 20 a 35 anos) 20 idosos (idades entre os 50 a 77 anos)	Não-fumadores Sem história de doença cardíaca, demência, doença inflamatória do intestino ou cancro IMC entre 18-35	Sangue periférico	Luminex magnético	Jovens homens: 6,5 ± 2,5 Idosos homens: 1,2 ± 0,3 Jovens mulheres: 5,75 ± 2,0 Idosos mulheres: 0,95 ± 0,40

AINES - anti-inflamatórios não esteroides; CBA - *cytometric bead array*; INF - interferão; IL - interleucina; IMC - índice de massa corporal; RIA - radioimunoensaio; TNF - fator de necrose tumoral.

4.2 Citocinas anti-inflamatórias

De entre todas as citocinas anti-inflamatórias, apenas a IL-10 foi estudada. Os 3 estudos que a examinaram perfizeram um total de 96 idosos e 128 indivíduos não idosos. Os resultados não foram concordantes. Kim H. e a sua equipa verificaram um ligeiro aumento nos idosos ⁸¹. Elisia I. e colaboradores verificaram uma diminuição nos níveis séricos dos idosos homens em relação aos jovens homens e um aumento no caso das mulheres idosas, sendo que as duas diferenças foram estatisticamente significativas ⁸³. Álvarez-Rodríguez L. e colaboradores estabeleceram uma correlação positiva entre a concentração sérica de IL-10 e a idade ⁸².

Tabela 2. Citocinas anti-inflamatórias séricas.

Citocina anti-inflamatória	Autor (ano)	Nº de pessoas em estudo (homens + mulheres)	Subpopulações	Crítérios de inclusão	Matriz biológica avaliada	Método de quantificação	Concentrações obtidas em pg/mL (média ± desvio padrão)
IL-10	Kim H. e colaboradores (2011) ⁸¹	110 (46 + 64)	55 jovens (34,8 ± 5,7 anos) 55 idosos (70,4 ± 4,9 anos)	Os sujeitos não tinham história de hipertensão, diabetes mellitus, doença cardiovascular, cancro, doença renal crónica, doença cerebrovascular ou qualquer condição inflamatória crónica Indivíduos não fizeram exercício físico nem ingeriram álcool nas 24 horas antes da colheita de sangue	Sangue periférico	Imunoensaio multiplexado baseado em esferas	Jovens: 1,32 ± 3,06 Idosos: 1,58 ± 6,17
	Álvarez-Rodríguez L. e colaboradores (2012) ⁸²	73 (24 + 49)	28 jovens (26,2 ± 2,4 anos) 24 com meia-idade (44,7 ± 8,4 anos) 21 idosos (70,6 ± 7,9 anos)	Sem história de doença infecciosa crónica, neoplasias ou doença inflamatória	Sangue periférico	CBA	Jovens: 0,67 Meia-idade: 2,11 Idosos: 2,27
	Elisia I. e colaboradores (2017) ⁸³	41 (21 + 20)	21 jovens (idades entre 20 a 35 anos) 20 idosos (idades entre os 50 a 77 anos)	Não-fumadores Sem história de doença cardíaca, demência, doença inflamatória do intestino ou cancro IMC entre 18-35	Sangue periférico	Luminex magnético	Jovens homens: 10 ± 7,5 Idosos homens: 7,5 ± 2 Jovens mulheres: 3 ± 0,5 Idosos mulheres: 87,5 ± 40,5

CBA - *cytometric bead array*; IL - interleucina; IMC - índice de massa corporal.

4.3 Proteínas de fase aguda positivas

As proteínas de fase aguda abordadas neste trabalho foram a PCR, o fibrinogénio, a proteína amiloide sérica A e alfa-1 glicoproteína ácida.

No caso da PCR, os 3 estudos que a quantificaram totalizaram 211 idosos e 188 indivíduos mais jovens. Todos eles obtiveram aumentos nos idosos em relação aos jovens. Ballou S. e colaboradores apuraram valores superiores nos idosos relativamente ao grupo jovem, considerada uma alteração significativa ⁸⁶. Elisia I. e a sua equipa obtiveram um aumento de concentrações séricas nos idosos, em ambos os sexos, mas apenas no sexo masculino essa diferença foi considerada como estatisticamente significativa ⁸³. Wyczalkowska-Tomasik A. e colaboradores revelaram uma tendência para os níveis séricos de PCR aumentarem com a idade. Os valores do grupo de 60-70 anos foram superiores aos de 20-30; 30-40 e 40-50 anos, considerados como uma diferença significativa ⁷⁷.

O único estudo que avaliou o fibrinogénio, Hager K. e colaboradores incluiu 26 idosos e 39 indivíduos não idosos ⁷⁸. Estabeleceu uma correlação positiva significativa, com o avançar da idade ⁷⁸. O mesmo estudo revelou que as alterações da haptoglobina não foram significativas ⁷⁸.

Ballou S. e a sua equipa englobaram 131 idosos e 47 indivíduos no grupo de controlo ⁸⁶. Constataram, nos idosos, uma diferença não significativa dos valores séricos da alfa-1 glicoproteína ácida, em comparação com o grupo jovem, assim como, uma diminuição não relevante da concentração sérica de amiloide sérica A, nos idosos em relação aos jovens ⁸⁶.

Tabela 3. Proteínas de fase aguda positivas séricas.

Proteína de fase aguda positiva	Autor (ano)	Nº de pessoas em estudo (homens + mulheres)	Subpopulações	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Matriz biológica avaliada	Método de quantificação	Concentrações obtidas em µg/mL (média ± desvio padrão)
PCR	Wyczalkowska-Tomasik A. e colaboradores (2016) ⁷⁷	180 (86 + 94)	Foram divididos em grupos de 30 indivíduos consoante as décadas de idade (20-30; ...; 70-90)	Sem doenças crónicas na história clínica (incluindo diabetes) e nenhum tomava medicação Resultados de análises bioquímicas dentro dos valores de referência Valores normais de pressão arterial e IMC	-	Sangue periférico	Imunoturbidimetria	<ul style="list-style-type: none"> • 20-30: 1,24 ± 1,18 • 30-40: 1,40 ± 0,86 • 40-50: 1,65 ± 1,45 • 50-60: 2,17 ± 1,91 • 60-70: 3,17 ± 3,47 • 70-90: 2,65 ± 1,92
	Ballou S. e colaboradores (1996) ⁸⁶	178 (102 + 76)	47 jovens (31,6 ± 7,7 anos) 131 idosos (75,4 ± 6,8 anos)	Os jovens foram escolhidos aleatoriamente, desde que aparentemente saudáveis	Os idosos foram avaliados durante 3 anos antes do início do estudo. Iam sendo excluídos mediante os seguintes critérios: Autoavaliação de saúde fraca Enfisema, tuberculose, cancro, leucemia ou patologias da pele Cortisona ou antibióticos no mês anterior Fumador Não ser independente nas atividades diárias Doença ativa	Sangue periférico	ELISA	Jovens: 4,8 ± 6,2 Idosos: 5,5 ± 6,0

	Elisia I. e colaboradores (2017) ⁸³	41 (21 + 20)	21 jovens (idades entre 20 a 35 anos) 20 idosos (idades entre os 50 a 77 anos)	Não-fumadores Sem história de doença cardíaca, demência, doença inflamatória do intestino ou cancro IMC entre 18-35	-	Sangue periférico	ELISA	Jovens homens: 0,6 ± 0,2 Idosos homens: 0,76 ± 0,2 Jovens mulheres: 1,2 ± 0,2 Idosos mulheres: 1,8 ± 0,6
Fibrinogénio	Hager K. e colaboradores (1994) ⁷⁸	59	20 jovens (31 ± 5 anos) 19 com meia-idade (53 ± 5 anos) 20 Idosos (75 ± 5 anos)	Auto percepção de bem-estar Sem doenças crónicas Parâmetros bioquímicos dentro dos valores normais.	-	Sangue periférico	Coagulometria	Jovens: 2650 ± 740 Meia-idade: 2800 ± 680 Idosos: 3820 ± 760
Haptoglobina	Hager K. e colaboradores (1994) ⁷⁸	59	20 jovens (31 ± 5 anos) 19 com meia-idade (53 ± 5 anos) 20 Idosos (75 ± 5 anos)	Auto percepção de bem-estar Sem doenças crónicas Parâmetros bioquímicos dentro dos valores normais.	-	Sangue periférico	Método Turbidimétrico	Jovens: 1320 ± 420 Meia-idade: 1640 ± 660 Idosos: 1570 ± 570
Amiloide sérica A	Ballou S. e colaboradores (1996) ⁸⁶	178 (102 + 76)	47 jovens (31,6 ± 7,7 anos) 131 idosos (75,4 ± 6,8 anos)	Os jovens foram escolhidos aleatoriamente, desde que aparentemente saudáveis	Os idosos foram avaliados durante 3 anos antes do início do estudo. Iam sendo excluídos mediante os seguintes critérios: Autoavaliação de saúde fraca Enfisema, tuberculose, cancro, leucemia ou	Sangue periférico	Método Turbidimétrico	Jovens: 15,6 ± 20,4 Idosos: 9,1 ± 6,1

					<p>patologias da pele Cortisona ou antibióticos no mês anterior Fumador Não ser independente nas atividades diárias Doença ativa</p>			
Alfa-1 glicoproteína ácida	Ballou S. e colaboradores (1996) ⁸⁶	178 (102 + 76)	47 jovens (31,6 ± 7,7 anos) 131 idosos (75,4 ± 6,8 anos)	Os adultos jovens foram escolhidos aleatoriamente, desde que aparentemente saudáveis	<p>Os idosos foram avaliados durante 3 anos antes do início do estudo. Iam sendo excluídos mediante os seguintes critérios:</p> <p>Autoavaliação de saúde fraca Enfisema, tuberculose, câncer, leucemia ou patologias da pele Cortisona ou antibióticos no mês anterior Fumador Não ser independente nas atividades diárias Doença ativa</p>	Sangue periférico	Método Turbidimétrico	Jovens: 911 ± 542 Idosos: 939 ± 308

IMC - índice de massa corporal; PCR - proteína C-reativa.

4.4 Proteínas de fase aguda negativas

Apenas 1 estudo avaliou este grupo de marcadores. Hager K. e colaboradores, que incluiu 26 idosos e 39 indivíduos não idosos ⁷⁸. Verificaram que os valores séricos da albumina foram similares nas duas populações em estudo ⁷⁸. Identicamente, os resultados obtidos para a transferrina não foram estatisticamente diferentes ⁷⁸.

Tabela 4. Proteínas de fase aguda negativas séricas.

Proteínas de fase aguda negativas	Autor (ano)	Nº de pessoas em estudo (homens + mulheres)	Subpopulações	Crítérios de inclusão	Matriz biológica avaliada	Método de quantificação	Concentrações obtidas em mg/dL (média ± desvio padrão)
Albumina	Hager K. e colaboradores (1994) ⁷⁸	59	20 jovens (31 ± 5 anos) 19 com meia-idade (53 ± 5 anos) 20 Idosos (75 ± 5 anos)	Auto percepção de bem-estar Sem doenças crónicas Parâmetros bioquímicos dentro dos valores normais.	Sangue periférico	Método Turbidimétrico	Jovens: 4940 ± 600 Meia-idade: 4400 ± 520 Idosos: 4390 ± 490
Transferrina	Hager K. e colaboradores (1994) ⁷⁸	59	20 jovens (31 ± 5 anos) 19 com meia-idade (53 ± 5 anos) 20 Idosos (75 ± 5 anos)	Auto percepção de bem-estar Sem doenças crónicas Parâmetros bioquímicos dentro dos valores normais.	Sangue periférico	Método Turbidimétrico	Jovens: 262 ± 38 Meia-idade: 246 ± 30 Idosos: 238 ± 36

4.5 Subanálise dos resultados

Não existe um valor padrão de idade biológica que insira um indivíduo no grupo dos idosos. Uma das definições plausíveis é preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que defende que se considera um idoso a partir de quando este atinge os 65 anos, nos países desenvolvidos ⁸⁷.

É importante que os grupos etários que se comparam sejam idênticos, o que não se verificou nestes estudos. Relativamente ao grupo controlo de jovens, todos os estudos apresentaram indivíduos entre os 15 e os 64 anos. No entanto, há alguns estudos que incluem apenas uma pequena margem de idades e outros que subdividem este grupo em 2 (jovens e meia-idade), o que pode levar a discrepâncias de resultados entre os estudos. Quanto ao grupo dos idosos, em alguns estudos, pessoas acima de 65 anos foram incluídas no grupo dos idosos, mas noutros estudos esse grupo já era constituído por indivíduos acima de 50, 55 ou 60 anos. Ou seja, colocar os valores de um indivíduo de 50 anos no mesmo patamar de um idoso de 90 anos, pode inflacionar a média de valores e quando comparada com uma faixa etária de indivíduos apenas com idades acima de 65 anos, muito provavelmente não vão ser concordantes. Assim, tendo em conta a seleção dos grupos idosos dos diversos estudos, representada na tabela 5, podemos afirmar que apenas 5 estudos usaram a definição da OMS e incluíram no grupo de idosos indivíduos acima de 65 anos.

Tabela 5. Critérios usados por cada estudo para classificar um idoso.

Artigos	Idades do grupo dos idosos
Beharka A. e colaboradores (2001)	65 -85
Ballou S. e colaboradores (1996)	65-94
Mooradian A. e colaboradores (1991)	65-83
Hager K. e colaboradores (1994)	≥65
Wyczalkowska-Tomasik A. e colaboradores (2016)	70-90
Kim h. e colaboradores (2011)	≥65
Gangemi e colaboradores (2005)	60-89
Wei J. e colaboradores (1992)	55-75
Álvarez-Rodríguez L. e colaboradores (2012)	≥60
Elisia I. e colaboradores (2017)	50-77

Tendo em conta os dados da tabela, podemos comparar alguns resultados. Os resultados de IL-6 foram contraditórios, 2 estudos obtiveram níveis séricos superiores nos idosos em relação aos jovens, enquanto 2 verificaram uma diminuição (alteração não significativa) nos idosos. Quanto ao TNF- α , os 3 estudos que o avaliaram detetaram um aumento, embora uma

diferença não significativa, nos idosos. Relativamente à PCR, os 2 estudos observaram um aumento na concentração sérica nos idosos em comparação aos jovens. As 2 investigações que mencionaram a IL-8 revelaram resultados contraditórios, um deles verificou um aumento não relevante nos idosos e o outro uma ligeira diminuição nos idosos. Quanto à IL-18, 2 estudos a analisaram e 1 deles encontrou um aumento (diferença não significativa) nos idosos enquanto o outro só encontrou níveis detetáveis num indivíduo jovem.

5. Discussão de resultados

Inflammaging é um fenómeno que ocorre nos idosos. Consiste numa inflamação crónica, subclínica que os idosos apresentam, mesmo aqueles com ausência de patologias ou infeções ⁶⁴.

Como tal, foram reunidos vários resultados de concentrações séricas de mediadores inflamatórios, de estudos originais, de modo a perceber se existem alterações nas concentrações entre os idosos e jovens saudáveis.

Esta revisão não encontrou evidências consistentes de alterações relacionadas com a idade, no que diz respeito a níveis séricos de mediadores inflamatórios. No entanto, parece haver uma tendência para o aumento dos níveis de algumas citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α e IL-8) e da PCR. Bernstein E e colaboradores efetuaram uma revisão bibliográfica que continha artigos que avaliavam não só os níveis séricos de marcadores inflamatórios, mas também a sua produção. No final, não conseguiram estabelecer alterações nítidas que ocorrem com o envelhecimento, uma vez que, para um mesmo marcador, havia estudos que encontraram aumentos nos idosos, outros não encontraram diferenças e outros depararam-se com uma diminuição ⁸⁸. Calder P e a sua equipa realizaram, igualmente, uma revisão bibliográfica em que um dos principais objetivos era recolher artigos que avaliassem concentrações séricas ao longo da idade. É difícil retirar conclusões visto que, para a maioria dos marcadores selecionados é apresentado apenas um estudo. Só no caso da IL-6 é que foram incluídos 3 estudos e em todos, se verificou um aumento dos seus níveis nos idosos ⁸⁹.

Para uma melhor compreensão das implicações que um aumento ou diminuição de um determinado mediador inflamatório tem na vida de um idoso, vão ser explorados cada um deles, nomeadamente as suas principais funções.

A IL-6 é um dos mediadores inflamatórios mais importantes, sendo considerada por muitos como o marcador dos gerontologistas ⁹⁰. É produzida rapidamente em resposta a infeções ou danos teciduais, principalmente, por células T e macrófagos ⁸⁸. Após a sua síntese no local da lesão, nas fases iniciais da inflamação, esta migra para o fígado através da corrente sanguínea e estimula a secreção de proteínas de fase aguda positivas enquanto diminui a produção das

negativas ^{91,92}. Apresenta um papel, igualmente importante, na diferenciação das células B e ativação e diferenciação de células T, o que a torna numa substância fulcral na transição de uma inflamação aguda para uma inflamação crónica ^{88,91,92}. Mais ainda, a IL-6 consegue atuar noutros sistemas, por exemplo, estimulando a proliferação de osteoclastos, libertação de plaquetas e aumento da angiogénese e permeabilidade vascular ⁹¹. Devido à sua atividade pleiotrópica, a sua produção contínua e desregulada nos idosos promove o aparecimento de várias patologias ⁹¹. Vários estudos, ainda que não realizados exclusivamente em indivíduos saudáveis, verificaram uma correlação positiva da concentração sérica desta citocina com a idade ^{93,94,95,96}.

O TNF- α foi originalmente considerado como um fator que provocava necrose em células cancerígenas, mas desde então tem sido identificado como um regulador chave da resposta inflamatória ⁹⁷. É produzido predominantemente por macrófagos e células T ativadas ⁹⁷. O principal estímulo para sua produção são os lipopolissacáridos (LPS), moléculas também designadas de endotoxinas, derivadas da membrana celular de algumas bactérias. Atua nas células endoteliais promovendo vasodilatação e estimula a libertação de quimiocinas, que têm ação quimiotática em relação aos leucócitos, promovendo, desta forma, a ligação entre as duas componentes do sistema imunitário ^{97,98}. No hipotálamo ele atua como pirogénio endógeno induzindo febre, enquanto que, no fígado estimula a produção das proteínas da fase aguda positivas do processo inflamatório. É um importante estimulador da IL-6, dando indícios que o aumento dos níveis desta última possa refletir, indiretamente, o aumento da produção do TNF- α ⁹⁹. A sua libertação desregulada está associada a várias patologias características nos idosos, como demência, doença de Alzheimer, aterosclerose, entre outras ¹⁰⁰. Relativamente a esta citocina, os resultados revelaram uma tendência para aumentar os níveis séricos com a idade, o que está em concordância com Bruunsgaard H e colaboradores e Pedersen M e colaboradores ^{94,101}.

A IL-1 também é um mediador da resposta inflamatória aguda e apresenta muitas funções idênticas ao TNF- α ¹⁰². Existem 2 formas de IL-1, designadas como IL-1 α e IL-1 β , que se ligam aos mesmos recetores e têm atividades biológicas quase indistinguíveis ¹⁰³. São produzidas primariamente por macrófagos, células endoteliais e células epiteliais. Induz febre, estimula a produção de prostaglandinas, induz a proliferação de linfócitos T e ativa células NK ^{88,102,103,104}. Liao Z. e colaboradores realizaram um estudo cujo objetivo era quantificar IL-1 na urina de idosos saudáveis e comparar com os níveis de indivíduos mais jovens ¹⁰⁵. Obtiveram níveis significativamente superiores nos idosos ¹⁰⁵.

A IL-8 é uma quimiocina produzida por macrófagos e outros tipos de células como células epiteliais e células endoteliais ¹⁰⁶. Induz a quimiotaxia em células alvo, primordialmente, nos neutrófilos, fazendo com que estes migrem para o local da infeção ¹⁰⁶. Em vários estudos, verifica-se uma maior produção de IL-8 em idosos, após estimulação com LPS ^{107,108}. Níveis

elevados desta citocina estão associados a várias patologias, como artrite reumatoide, doenças autoimunes, carcinomas, doenças neurodegenerativas, entre outras ^{109,110,111}.

A IL-15 é importante na proliferação de células B e T, assim como na ativação de células NK ^{112,113}. Os nossos resultados mostram uma tendência para o aumento dos seus níveis com a idade. Gangemi S. e colaboradores verificaram uma concentração muito superior em centenários comparativamente ao grupo mais jovem em estudo, no entanto a diferença entre o grupo idoso e jovem foi bastante ligeira ⁸⁵. Mansfield A. e a sua equipa obtiveram uma correlação negativa com a idade, contudo, a média de idades deste estudo é apenas de 49 anos ¹¹⁴. Isto sugere que os níveis elevados desta citocina, centenários, possam contribuir para uma maior eficácia das respostas imunitárias, o que promove a longevidade ⁸⁵.

O INF- γ é produzido principalmente por linfócitos T e células NK ⁸⁸. A sua importância no sistema imunitário é devida, em parte, à sua capacidade de inibir a replicação viral e, mais importante, aos seus efeitos imunoestimuladores, como ativador dos macrófagos ^{115,116}. Vários estudos verificaram um aumento da produção de INF- γ por células T, à medida que vamos envelhecendo ^{117,118}.

A IL-17 é produzida por um subtipo de células T CD4+ (células T auxiliares 17) e desempenha um papel importante na defesa do hospedeiro contra microrganismos ¹¹⁹. Esta citocina proinflamatória potencia a libertação de IL-6, TNF- α , IL-8 e proteínas de fase aguda ^{120,111}. A sua produção patológica leva a inflamação excessiva e danos teciduais que estão associados a múltiplas doenças autoimunes ¹²¹. Nos idosos tem-se verificado um aumento na diferenciação de células efectoras produtoras de IL-17, em comparação com indivíduos mais jovens ^{119,122,123}.

Relativamente à única citocina anti-inflamatória analisada, a IL-10, é produzida maioritariamente por macrófagos e células Treg ¹²⁴. Atua principalmente nos macrófagos, inibindo a libertação de mediadores proinflamatórios, a apresentação de antigénios, a fagocitose e, ao mesmo tempo, estimula a libertação de substâncias anti-inflamatórias ¹²⁵. A sua principal função é prevenir e limitar reações imunitárias exageradas que levem a lesões ¹²⁵. Era de esperar que a IL-10 tivesse em menor concentração em detrimento de uma fraca resposta anti-inflamatória associada ao inflammaging ⁶⁴. Dois estudos observaram um aumento dos seus níveis nos idosos. Esta contradição pode ser explicada pelo simples facto de o organismo produzir mediadores anti-inflamatórios para tentar contrabalançar o estado de inflamação, mas estes não serem eficazes pelo que, o organismo continua a tentar produzir cada vez mais e mais. No entanto, podem ocorrer situações diferentes dependendo do sexo, tal como sugere o estudo de Elisia I. e colaboradores que verificaram uma diminuição significativa nos níveis séricos dos idosos homens em relação aos jovens homens e um aumento não significativo no caso das mulheres idosas. Forsey RJ e colaboradores e Morrisette-Thomas V e colaboradores verificaram uma diminuição dos níveis séricos desta

citocina com o avançar da idade, embora a metodologia utilizada tenha sido diferente, o que torna a sua comparação difícil ^{69,93}.

No que concerne às proteínas de fase aguda, optou-se por agrupá-las em positivas e negativas e discuti-las globalmente, visto que, na pesquisa inicial foram detetados poucos artigos que as abordassem.

A PCR é uma proteína de origem hepática, cujos níveis se encontram mais elevados em resposta à inflamação e diminuem assim que esta estiver resolvida ¹²⁶. Como tal, a sua quantificação é largamente utilizada para monitorizar patologias inflamatórias ¹²⁷. A sua função biológica passa por ativar o sistema do complemento para promover a fagocitose e eliminar agentes nefastos ¹²⁷. Foi o único marcador cujos resultados foram os mesmos nos estudos que a quantificaram. Embora tenham sido apenas 3, todos referiram um aumento significativo dos seus níveis, nos idosos. O estudo de Arai Y e colaboradores verificou, igualmente, um aumento dos níveis séricos com a idade, ainda que, este se tenha baseado na comparação de centenários com grupo controlo de idosos ⁹⁵. Nas restantes proteínas nada se pode inferir, visto que existe apenas 1 resultado para cada uma e tratam-se de estudos com populações pouco numerosas (59 e 178 indivíduos). Dessas apenas o fibrinogénio apresentou um aumento significativo nos idosos. O fibrinogénio é uma proteína envolvida nas fases finais da coagulação, promovendo a formação de coágulos sanguíneos para evitar hemorragias excessivas ¹²⁸. Vários estudos verificaram que os idosos apresentam maiores níveis séricos, o que explica o maior risco destes a eventos trombóticos ^{129,130,131}. A haptoglobina liga-se irreversivelmente à hemoglobina livre que, posteriormente, é eliminada, e diminui o dano oxidativo ¹³². Nos idosos, os seus níveis elevados estão associados a um deterioramento de funções cognitivas e diabetes ^{133,134}. Algumas isoformas da proteína sérica amiloide A são secretadas na fase aguda da inflamação, auxiliando, por exemplo, no recrutamento de mais células imunitárias ao local da lesão ¹³⁵. Hijmans W. e colaboradores não verificaram alterações significativas na concentração sérica desta proteína, ao longo da vida ¹³⁶. A função biológica da alfa-1 glicoproteína ácida ainda é incerta, mas sabe-se que é um dos principais transportadores de fármacos básicos e neutros ¹³⁷. Alguns estudos verificaram uma correlação positiva da sua concentração sérica com a idade ¹³⁸.

Quanto às proteínas de fase aguda negativas avaliadas, a transferrina e a albumina, os resultados vão de encontro ao estudo de Arai Y e colaboradores, que também verificaram uma diminuição dos seus valores séricos com a idade ⁹⁵. Faz todo o sentido, visto que estas proteínas diminuem os seus níveis em estados inflamatórios ⁷⁴. A transferrina é uma proteína que se liga reversivelmente ao ferro, que, mais tarde é utilizado na síntese de hemoglobina ¹³⁹. A albumina é a proteína mais abundante no plasma sanguíneo. É responsável pela modulação da pressão oncótica dos vasos sanguíneos e transporta inúmeros ligandos endógenos e exógenos (fármacos) ¹⁴⁰.

Embora o aumento de mediadores inflamatórios esteja relacionado com o aparecimento de doenças, existe um grupo especial de idosos que parecem contornar este fenómeno: os centenários. Este grupo de idosos é representante do envelhecimento bem-sucedido. Sabe-se que conseguiram evitar ou atrasar o aparecimento de doenças relacionadas com a idade e atingiram o limite extremo da vida humana ¹⁹. Na atualidade ainda existem muito poucos centenários para poderem ser estudados.

De facto, estudos revelam que os centenários apresentam elevados valores de substâncias inflamatórias, assim como mecanismos antioxidantes comprometidos e um estado de hipercoagulabilidade ^{19,141}. Estes casos excecionais sugerem que o inflammaging é benéfico para a saúde e a longevidade. Uma das razões que visa explicar este paradoxo refere que este grupo de idosos deve possuir um excelente sistema imunitário, de tal forma que consegue produzir uma resposta anti-inflamatória eficaz que, compensa o processo de inflamação crónica ^{1,19}. Para além disso, variações genéticas podem favorecer respostas inflamatórias ou repostas anti-inflamatórias ¹. Candore G. e colaboradores refere ainda que «os centenários possuem «bons» genótipos e têm poucos «maus» genótipos, em comparação com os idosos afetados pelas principais doenças relacionadas com a idade» ¹. Assim, estes indivíduos podem ser considerados a melhor população para investigar a longevidade e perceber quais são as variáveis que a favorecem.

Relativamente aos resultados podemos dizer que foram bastante discordantes entre si e existem múltiplos fatores que podem explicar o sucedido.

Em primeiro lugar, devo realçar que ainda não existem critérios específicos e universais que consigam categorizar um idoso como saudável. Existe um protocolo, que foi usado como base em alguns dos estudos incluídos nesta revisão (SENIEUR PROTOCOL), que descreve alguns parâmetros a ter em consideração para admissão em estudos imunogerontológicos ¹⁴². No entanto, esse já data de 1984 e, obviamente, já não será viável de ser utilizado em estudos da atualidade, em virtude dos avanços massivos na área da saúde. Há quem refira que por este protocolo se basear em análises clínicas e laboratoriais, pode excluir idosos comuns da comunidade e isolar aqueles que escaparam à maior parte das doenças relacionadas com a idade, levando a uma subestimação dos resultados ⁸⁸. Assim, as discrepâncias que existem entre os estudos podem estar relacionadas com diferentes critérios de inclusão e/ou exclusão utilizados para selecionar a população em estudo. Para além disso, alguns estudos incluem indivíduos da mesma idade em grupos etários diferentes. Constata-se que, mesmo eliminando a variação de faixas etárias dos idosos entre os estudos (análise feita no capítulo anterior), os resultados destes continuam bastantes discordantes, sugerindo que dependem ainda de outros fatores.

Algo que não foi tido em consideração na maioria dos artigos foi o sexo das pessoas em estudo. Temos o exemplo dos resultados da IL-10 no estudo de Elisia I. e colaboradores, que nos homens idosos detetou uma diminuição em relação aos jovens homens e nas mulheres um aumento. Para além disso, estudos já demonstraram que o sexo determina o perfil de citocinas ¹⁴³.

A intervariabilidade dos indivíduos é algo que não podemos controlar, mas devemos tê-lo em conta visto que pode afetar os resultados. Mesmo escolhendo indivíduos do mesmo grupo etário, vai continuar a existir uma heterogeneidade de resultados. Há idosos que vão apresentar uma resposta inflamatória idêntica aos jovens, outros que respondem a níveis muito reduzidos e a maioria dos idosos que tem cerca de 50-75% da resposta inflamatória dos jovens ¹⁴⁴ Essa variabilidade, por sua vez, pode ser originada por polimorfismos de genes responsáveis pela regulação do sistema imunitário, diferentes exposições a estímulos nocivos durante a vida e estado de saúde ⁸⁸. O próprio estilo de vida, incluindo a prática de exercício, a dieta e hábitos tabágicos podem influenciar os resultados ^{145,146,147}. Para diminuir erros associados a este fator, devem-se utilizar grandes populações de estudo para refletir a população idosa no geral ⁸⁸.

Mooradian A. e colaboradores obtiveram valores séricos muito díspares comparativamente a outros estudos que avaliaram os mesmos marcadores, apesar de a metodologia usada ter sido idêntica. Pode ser explicado por uma pequena amostra de população (apenas 31 jovens e 19 idosos) e esses terem estilos de vida característicos que levem a uma maior produção de mediadores inflamatórios. Ainda, alguns dos indivíduos recrutados foram trabalhadores de um hospital. Sabe-se que estas pessoas estão diariamente em contacto com agentes patogénicos, o que pode levar a uma constante ativação do sistema imunitário e consequente libertação de mediadores inflamatórios ¹⁴⁸.

A nível mais experimental, metodologias diferentes podem levar a resultados diferentes. Desde a colheita de sangue, tratamento da amostra, uso ou não de anticoagulante, o anticoagulante utilizado, o método de quantificação usado (pode ter mais ou menos sensibilidade...) entre outros.

6. Limitações do estudo

Esta revisão tem várias limitações. Uma das grandes limitações é que os estudos incluídos se basearam unicamente numa única medição de mediadores inflamatórios. Para além disso, são estudos transversais que avaliaram uma determinada população num determinado tempo, não permitindo avaliar as alterações ao longo do tempo ¹⁴⁹. Alguns dos estudos datam da década de 90, o que pode inferir que as metodologias utilizadas não tenham sido tão sofisticadas como as da atualidade, podendo levar a resultados discrepantes. Com o presente estudo não

é possível estabelecer diferenças significativas dos marcadores inflamatórios entre idosos e jovens, visto os resultados serem bastante heterogêneos.

7. Conclusão

À medida que vamos envelhecendo, vai-se desenvolvendo um estado inflamatório que preconiza que os idosos possuem níveis séricos superiores de marcadores inflamatórios, mas, dentro dos limites de referência ¹³.

Os resultados foram contraditórios, no entanto, parece haver uma tendência para o aumento dos níveis séricos de alguns deles, nomeadamente da IL-6, do TNF- α , da IL-8 e da PCR. Ainda assim, apenas no caso da PCR, todos os estudos que a avaliaram verificaram um aumento considerado como diferença significativa nos idosos.

8. Perspetivas Futuras

A manutenção de um estado inflamatório é ideal para o desenvolvimento de patologias relacionadas com a idade e aumento do risco de fragilidade e mortalidade. Tal facto, justifica o interesse de se realizarem mais estudos para aprofundar os conhecimentos nesta temática.

Estudos prospetivos serão uma opção válida para investigações futuras, com o intuito de avaliar a evolução do perfil de marcadores inflamatórios ao longo da vida. Devem ser utilizadas metodologias muito rigorosas para verificar as reais alterações que ocorrem com os níveis de marcadores inflamatórios com a idade. Mais importante, critérios de seleção de indivíduos idosos e/ou indivíduos saudáveis devem ser padronizados para que os estudos possam ser comparados entre si. Uma alternativa será descobrir novos marcadores que se possam relacionar com o inflammaging, de preferência uns que sejam mais específicos do processo e não sejam tão influenciados por tantos fatores, como os que foram considerados neste estudo.

9. Referências Bibliográficas

1. Candore G, Caruso C, Jirillo E, Magrone T, Vasto S. Low grade inflammation as a common pathogenetic denominator in age-related diseases: novel drug targets for anti-ageing strategies and successful ageing achievement. *Current Pharmaceutical Design*. 2010; 16: 584-596.
2. Hunt KJ, Walsh BM, Voegeli D, Roberts HC. Inflammation in aging part 1: physiology and immunological mechanisms. *Biological Research for Nursing*. 2010; 11(3): 245-252.
3. Fougère B, Boulanger E, Nourhashémi F, Guyonnet S, Cesari M. Chronic inflammation: accelerator of biological aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 00(00): 1-8.
4. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153(6): 1194-1217.
5. Magalhães JP, Passos JF. Stress, cell senescence and organismal ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018; 170: 2-9.
6. Pal S, Tyler JK. Epigenetics and aging. *Sci. Adv*. 2016; 2: e1600584.
7. Guillaumet-Adkins A, Yañez Y, Peris-Diaz MD, Calabria I, Palanca-Bellester C, Sandoval J. Epigenetics and oxidative stress in aging. *Oxidative Stress in Aging Medicine and Cellular Longevity*. 2017.
8. Pusceddu I, Farrel CL, Di Pierro AM, Jani E, Herrmann W, Herrmann M. The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53(11): 1661-1678.
9. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*. 2015; 350(6265): 1193-1199.
10. Zhang J, Rane G, Dai X, Shanmugam MK, Arfuso F, Samy RP, et al. Ageing and the telomere connection: an intimate relationship with inflammation. *Ageing research reviews*. 2015.
11. Hornsby PJ. Telomerase and the aging process. *Exp Gerontol*. 2007; 42(7): 575-581.
12. Bär C, Blasco MA. Telomeres and telomerase as therapeutic targets to prevent and treat age-related diseases [version 1; referees: 4 approved]. *F1000Research*. 2016; 5:89.
13. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and Aging. *Physiol Ver*. 2008; 88: 557-579.
14. Lipsky MS, King M. Biological theories of aging. *Disease-a-Month*. 2015.
15. Von Kobbe C. Cellular senescence: a view throughout organismal life. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2018.
16. Campisi J, Fagagna FA. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2007; 8: 729-740,

17. Cedikova M, Pitule P, Kripnerova M, Markova M, Kuncova J. Multiple Roles of Mitochondria in Aging Processes. *aging processes. Physiol. Res.* 2016; 65(Suppl. 5): S519-S531.
18. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging.* 2018; 13: 757-772.
19. Monti D, Ostan R, Borelli V, Castellani G, Franceschi C. Inflammaging and omics in human longevity. *Mechanisms of ageing and development.* 2016.
20. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *J. Leukoc. Biol.* 2017; 102: 000-000.
21. Fulop T, Dupuis G, Witkowski JM, Larbi A. The role of immunosenescence in the development of age-related diseases. *Rev Inves Clin.* 2016; 68: 84-91.
22. Castelo-Branco C, Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2014; 30(1): 16-22.
23. Montgomery RR, Shaw AC. Paradoxical changes in innate immunity in aging: recent progress and new directions. *Journal of Leukocyte Biology.* 2015; 98.
24. Fülöp T, Dupuis G, Witkowski JM, Larbi A. The role of immunosenescence in the development of age-related diseases. *Ver Inves Clin.* 2016; 68: 84-91.
25. Ebersole JL, Graves CL, Gonzalez AO, Dawson D, Morford LA, Huja PE, et al. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontology 2000.* 2016; 72: 54-75.
26. Fulop T, Witkowski JM, Pawelec G, Alan C, Larbi A. On the immunological theory of aging. *Interdiscipl Top Gerontol.* 2014; 39: 163-176.
27. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM. Aging of the innate immune system. *Aging of the Innate Immune System.* 2010; 22(4): 507-513.
28. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *European Society for Organ Transplantation.* 2009; 22: 1041-1050.
29. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nature reviews Immunology.* 2013; 13: 875-887.
30. Agarwal S, Busse PJ. Innate and adaptive immunosenescence. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 183-190.
31. Mellman I. Dendritic cells: Master regulators of the immune response. *Cancer Immunol Res.* 2013; 1(3): 145-149.
32. Agrawal A, Gupta S. Impact of aging on dendritic cell functions in humans. *Ageing Res Rev.* 2011; 10(3): 336-345.
33. Androver JM, Nicolás-Ávila JA, Hidalgo A. Aging: A temporal dimension for neutrophils. *Trends in Immunology.* 2016.
34. Thorén FB, Riise RE, Ousbäck J, Chiesa MD, Alsterholm M, Marcenaro E, et al. Apoptosis via an NKp46- and Fas-dependent human NK cells induce neutrophil mechanism. *J Immunol.* 2012; 188: 1668-1674.

35. Hazeldine J, Lord JM. The impact of ageing on natural killer cell function and potential consequences for health in older adults. *Ageing Research Reviews*. 2013; 12: 1069- 1078.
36. Gounder SS, Abdullah BJ, Radzuanb NE, Zain FD, Sait NM, Chua C, et al. Effect of aging on NK cell population and their proliferation at ex vivo culture condition. *Analytical Cellular Pathology*. 2018.
37. Weyand CM, Goronzy JJ. Aging of the immune system mechanisms and therapeutic targets. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(5): 422-428.
38. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: S33-40.
39. Spiering MJ. *Alcohol Research: Current Reviews*. 37(2): 171-175-
40. Schenten D, Medzhitov R. The control of adaptive immune responses by the innate immune system. *Advances in Immunology*. 2011; 109: 87-124.
41. Liu YM, Luo J, Bennett C. Adaptive immunity based on the dual recognition responses of α BT cells. *Self/Nonsel*. 2009; 1(1): 62-66.
42. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2): S3-23.
43. Klein L, Kyewski B, Allen PM, Hogquist KA. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see and don't see. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14(6): 377-391.
44. Farber DL, Yudani NA, Restifo NP. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14(1): 24-35.
45. Quinn KM, Fox A, Harland KL, Turner SJ, Kedzierska K, La Gruta NL. Age-related decline in primary CD8⁺ T Cell responses is associated with the development of senescence in virtual memory CD8⁺ T cells. *Cell Reports*. 2018; 23: 3512-3524.
46. Egorov ES, Kasatskaya SA, Zubov VN, Izraelson M, Nakonechnaya TO, Staroverov DB, et al. The changing landscape of naive T cell receptor repertoire With human aging. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9: 1-12.
47. Naylor K, Li G, Vallejo NA, Lee WW, Koetz K, Bryl E, et al. The Influence of Age on T Cell Generation and TCR diversity. *J Immunol*. 2005; 174: 7446-7452.
48. Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B cells, antibodies, and more. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 11: 1-18.
49. Ollila J, Vihinen M. B cells. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2005; 37: 518-523.
50. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(4): 959-971.
51. Lanzavecchia A, Bernasconi N, Traggiai E, Ruprecht CR, Corti D, Sallusto F. Understanding and making use of human memory B cells. *Immunological Reviews*. 2006; 211: 303-309.

52. Ademokun A, Wu YC, Dunn-Walters D. The ageing B cell population: Composition and function. *Biogerontology*. 2010; 11: 125-137.
53. Chong Y, Ikematsu H, Yamaji K, Nishimura M, Nabeshima S, Kashiwagi S, et al. CD271 (memory) B cell decrease and apoptosis-resistant CD272 (naive) B cell increase in aged humans: implications for age-related peripheral B cell developmental disturbances. *International Immunology*. 2005; 17(4): 383-390.
54. Johnson SA, Rozzo SJ, Cambier JC. Aging-dependent exclusion of antigen-inexperienced cells from the peripheral B cell repertoire. *J Immunol*. 2002; 168: 5014-5023.
55. Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, Duggan O, Vaughan R, Kondeatis E, et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging Cell*. 2009; 8: 18-25.
56. Sasaki S, Greenberg HB, He XS. Limited efficacy of inactivated influenza vaccine in elderly individuals is associated with decreased production of vaccine-specific antibodies. *J Clin Invest*. 2011; 121(8): 3109-3119.
57. Schenkein J, Park S, Nahm MH. Pneumococcal vaccination in older adults induces antibodies with low opsonic capacity and reduced antibody potency. *Vaccine*. 2008; 26(43): 5521-5526.
58. Punchard NA, Whelan CJ, Adcock I. The journal of inflammation. *The Journal of Inflammation*. 2004; 1(1): 1-4.
59. Freire MO, Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol 2000*. 2013; 63(1): 149-164.
60. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018; 9(6): 7204-7218.
61. Newton K, Dixit VM. Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 4: a006049.
62. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The new england journal of medicine*. 1999.
63. Tracy RP. Emerging relationships of inflammation, cardiovascular disease and chronic diseases of aging. *International Journal of Obesity*. 2003; 27: S29-S34.
64. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Oliveri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals new York academy of sciences*. 2000.
65. Dörr JR, Yu Y, Milanovic M, Beuster G, Zasada C, Däbritz JH, et al. Synthetic lethal metabolic targeting of cellular senescence in cancer therapy. *Nature*. 2013.
66. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*. 2010; 5: 99-118.
67. Meyer P, Maity P, Burkovski A, Schwab J, Müssel C, Singh K, et al. A model of the onset of the senescence associated secretory phenotype after DNA damage induced senescence. *PLoS Comput Biol*. 2017; 13(12): e1005741.

68. Prattichizzo F, Nigris V, La Sala L, Procopio AD, Olivieri F, Ceriello A. “Inflammaging” as a druggable target: A senescence-associated secretory phenotype—centered view of type 2 diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016.
69. Morrisette-Thomas V, Cohen AA, Fülöp T, Riesco E, Legault V, Li Q, et al. Inflamm-aging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. *Mech Ageing Dev*. 2014; 139: 49-57.
70. Brenner DR, Scherer D, Muir K, Schildkrauts J, Boffett P, Spitz MR, et al. A review of the application of inflammatory biomarkers in epidemiologic cancer research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(9): 1729-1751.
71. Dinarello CA. Historical review of cytokines. *Eur J Immunol*. 2007; 37(1): S34-S45.
72. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007; 45(2): 27-37.
73. Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*. 2004; 168: 28-40.
74. Jains S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: as diagnostic tool. *J Pharm Bioall Sci*. 2011; 1: 118-127.
75. Comissão económica das nações unidas para a europa. Relatório de Portugal. 2017.
76. Cho J, Martin P, Poon LW. Special issue: Successful aging. *The Gerontologist*. 2015; 55(1): 132-143.
77. Wyczalkowska-Tomasik A, Czarkowska-Paczek B, Zielenkiewicz M, Paczek L. Inflammatory markers change with age, but do not fall beyond reported normal ranges. *Arch. Immunol. Ther. Exp*. 2016; 64: 249-254.
78. Hager K, Machein U, Krieger S, Plati D, Seefried G, Bauer J. Interleukin-6 and selected plasma proteins in healthy persons of different ages. *Neurobiology of Aging*. 1994; 15(6): 771-772.
79. Beharka AA, Meydani M, Wu D, Leka LS, Meydani A, Meydani SN. Interleukin-6 production does not increase with age. *Biological sciences in the public domain*. 2001; 56A (2): B81-B88.
80. Wei J, Xu H, Davies JL, Hemmings GP. Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. *Life Sciences*. 1992; 51: 1953-1956.
81. Kim HO, Kim HS, You JC, Shin EC, Park S. Serum cytokine profiles in healthy young and elderly population assessed using multiplexed bead-based immunoassays. *Journal of Translational Medicine*. 2011; 9:113.
82. Álvarez-Rodríguez L, López-Hoyos M, Munoz-Cacho P, Martínez-Taboada VM. Aging is associated with circulating cytokine dysregulation. *Cellular Immunology*. 2012; 273: 124-132.
83. Elisia I, Lam V, Hofs E, Li MY, Hay M, Cho B, et al. Effect of age on chronic inflammation and responsiveness to bacterial and viral challenges. *PLoS ONE*. 2017; 12(11): e0188881.

84. Mooradian AD, Reed RL, Scuderi P. Serum levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 alpha and beta in healthy elderly subjects. *Age*. 1991; 14: 61-64.
85. Gangemi S, Basile G, Monti D, Merendino RA, Pasquale G, Bisignano U, et al. Mediators of Inflammation. 2005; 4: 245-247.
86. Ballou SP, Lozanski GB, Hodder S, Rzewnicki DL, Mion LC, Sipe JD. Quantitative and qualitative alterations of acute-phase proteins in healthy elderly persons. *Age and Ageing*. 1996; 25: 224-230.
87. Organização Mundial de Saúde. Health statistics and information systems [consultado a 16 de setembro de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
88. Bernstein ED, Murasko DM. Effect of age on cytokine production in humans. *Age*. 1998; 21: 137-151.
89. Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Capuron L, Delzenne N, Doré J. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Research Reviews*. 2017; 40: 95-119.
90. Ershler WB. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc*. 1993; 41:176-181.
91. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014; 6: a016295.
92. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Research and Therapy*. 2006; 8(2): S3.
93. Forsey RJ, Thompson JM, Ernerudh J, Hurst TL, Strindhall J, Johansson B, et al. Plasma cytokine profiles in elderly humans. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2003; 124: 487-493.
94. Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Jeune B, Pedersen AN, Skinhej P, Pedersen BK. A high plasma concentration of TNF- α is associated with dementia in centenarians. *Medical Sciences*. 1999; 54(7): M357-M364.
95. Arai Y, Hirose N, Nakazawa S, Yamamura K, Shimizu K, Takayama M, et al. Lipoprotein metabolism in japanese centenarians: Effects of apolipoprotein E polymorphism and nutritional status. *JAGS*. 2001; 49(11): 1434-1441.
96. Giuliani N, Sansoni P, Girasole G, Vescovini R, Passeri G, Passeri M, et al. Serum interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and soluble gp130 exhibit different patterns of age- and menopause-related changes. *Experimental Gerontology*. 2001; 36: 547-557.
97. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008; 214: 149-160.
98. Bruunsgaard H, Skinhej P, Pedersen AN, Schroll M, Pedersen BK. Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF-a) and atherosclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121: 255-260.

99. Bruunsgaard H, Ladelund S, Pedersen AN, Schroll M, Jørgensen T, Pedersen BK. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clin Exp Immunol.* 2003; 132: 24-31.
100. Brüünsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2003; 23: 15-39.
101. Pedersen M, Bruunsgaard H, Weis N, Hendel HW, Andreassen BU, Eldrup E, et al. Circulating levels of TNF-alpha and IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2003; 124: 495-502.
102. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018; 281(1): 8-27.
103. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity.* 2013; 39(6): 1003-1018.
104. Dinarello CA. Biology of interleukin 1. *Biology of interleukin 1. FASEBJ.* 1988; 2: 108-115.
105. Liao Z, Tu JH; Small CB, Schipper SM, Rosenstreich DL. Increased urine interleukin-1 levels in aging. *Gerontology.* 1993; 39: 19-27.
106. Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, Amaral FA. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2014; Early online: 1-27.
107. Clark JA, Peterson TC. Cytokine production and aging: overproduction IL-8 in elderly males in response to lipopolysaccharide. *Mechanisms of Ageing and Development.* 1994; 77: 127-139.
108. Rink L, Cakman I, Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly. *Mechanisms of Ageing and Development.* 1998; 102: 199-209.
109. Brat DJ, Bellail AC, Meir EG. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro-oncology.* 2005; 7: 122-133.
110. McLarnon JG. Chemokine interleukin-8 (IL-8) in alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2016; 6(5): 1-4.
111. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross AO. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. *Front. Immunol.* 2018; 9.
112. Steel JC, Waldmann TW, Morris JC. Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer. *Trends Pharmacol Sci.* 2012; 33(1): 35-41.
113. McInnes IB, Gracie JA. Interleukin-15: a new cytokine target for the treatment of inflammatory diseases. *Current Opinion in Pharmacology.* 2004; 4: 392-397.
114. Mansfield AS, Nevala WK, Dronca RS, Leontovich AA, Shuster L, Markovic SN. Normal ageing is associated with an increase in Th2 cells, MCP-1 (CCL1) and RANTES (CCL5), with differences in sCD40L and PDGF-AA between sexes. *Clinical and Experimental Immunology.* 2012; 170: 186-193.

115. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume Da. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75: 163-189.
116. Billiau A, Mathys P. Interferon- γ : A historical perspective. *Cytokine and Growth Factor Reviews.* 2009; 20: 97-113.
117. Yen CJ, Lin SL, Huang KT, Lin RH. Age-associated changes in interferon- γ and interleukin-4 secretion by purified human CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *J Biomed Sci.* 2000; 7: 317-321.
118. Bandrés E, Vásquez MB, Inogés S, Moreno C, Subirá ML, Sánchez-Ibarrola A. The increase of IFN- γ production through aging correlates with the expanded CD8⁺highCD28⁻CD57⁺ subpopulation. *Clinical Immunology.* 2000; 96(3): 230-235.
119. Lee JS, Lee WW, Kim SH, Kang Y, Lee NE, Shin MS, et al. Age-associated alteration in naïve and memory Th17 cell response in humans. *Clin Immunol.* 2011; 140(1): 84-91.
120. Gaffen SL. An overview of IL-17 function and signaling. *Cytokine.* 2008; 43(3): 402-407.
121. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: Cytokines, receptors and signaling. *Cytokine.* 2013.
122. Ouyang X, Yang Z, Zhang R, Arnaboldi P, Lu G, Li Q, et al. Potentiation of Th17 cytokines in aging process contributes to the development of colitis. *Cell Immunol.* 2011; 266(2): 208-217.
123. Li Q, Ding S, Wang YM, Xu X, Shen Z, Fu R, et al. Age-associated alteration in Th17 cell response is related to endothelial cell senescence and atherosclerotic cerebral infarction. *Am J Transl Res.* 2017; 9(11): 5160-5168.
124. Mosser DM, Zhan X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev.* 2008; 226: 205-218.
125. Sabat R, Grütz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, et al. Biology of interleukin-10. *Cytokine and Growth Factor Reviews.* 2010; 21: 331-344.
126. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111:1805-1812.
127. Du Clos TW. Functions of C-reactive protein. *Ann Med.* 2000; 32: 274-278.
128. Stang LJ, Mitchell LG. Fibrinogen. *Haemostasis: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology.* 2013; 992: 181-192.
129. Drenos F, Miller GJ, Humphries E. Increase of plasma fibrinogen levels and variability with age in a sample of middle aged healthy men. *Annals of Human Genetics.* 2007; 71:43-53.
130. Gligorijevic N, Krizáková MZ, Penezic A, Katrlík J, Nedic O. Structural and functional changes of fibrinogen due to aging. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2017.
131. Fu A, Nair KS. Age effect on fibrinogen and albumin synthesis in humans. *Am. J. Physiol.* 1998; 275 (38): E1023-E1030.

132. MacKellar M, Vigerust DJ. Role of haptoglobin in health and disease: A focus on diabetes. *Clinical Diabetes Journals*. 2016; 34(3): 148-157.
133. Ravona-Springer R, Heymann A, Schmeidler J, Guerrero-Berroa E, Sano M, Preiss R, et al. Haptoglobin 1-1 genotype is associated with poorer cognitive functioning in the elderly with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36: 3139-3145.
134. Song IU, Kim YD, Chung SW, Cho HJ. Association between serum haptoglobin and the pathogenesis of alzheimer's disease. *Intern Med*. 2015; 54: 453-457.
135. Ye RD, Sun L. Emerging functions of serum amyloid A in inflammation. *J. Leukoc. Biol*. 2015; 98: 923-929.
136. Hijmans W, Sipe JD. Levels of the serum amyloid A protein (SAA) in normal persons of different age groups. *Clin. exp. Immunol*. 1979; 35: 96-100.
137. Fournier T, Medjoubi-N N, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2000; 1482: 157-171.
138. Abernethy DR, Kerzner L. Age effects on alfa-1-acid glycoprotein concentration and imipramine plasma protein binding. *J Am Geriatr SOC*. 1984; 32(10): 705-708.
139. Gomme PT, MCCann Kb. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *DDT*. 2005; 10(4): 267-273.
140. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *International Journal of General Medicine*. 2016; 9: 229-255.
141. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69(S1): S4-S9.
142. Lightart GJ, Corberand JX, Fournier C, Galanaud P, Hijmans W, Kennes B. Admission criteria for immunogerontological studies in man: the senieur protocol. *Mechanisms of Ageing and Development*. 1984; 28: 47-55.
143. Goetzl EJ, Huang MC, Kon J, Patel K, Schwartz JB, Fast K, et al. Gender specificity of altered human immune cytokine profiles in aging. *FASEB J*. 2010; 24: 3580-3589.
144. Murasko DM, Nelson BJ, Matour D, Goonewardene IM, Kaye D. Heterogeneity of changes in lymphoproliferative ability with increasing age. *Experimental Gerontology*. 1991; 26: 269-279.
145. Szic KS, Declerck K, Vidakovic M, Berghe WV. From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition? *Clinical Epigenetics*. 2015; 7: 33.
146. Taormina G, Mirisola MG. Calorie restriction in mammals and simple model organisms. *BioMed Research International*. 2014.
147. Szafranski K, Mekhail K. The fine line between lifespan extension and shortening in response to caloric restriction. *Nucleus*. 2014; 5(1): 56-65.

148. Różańska A, Szczypta A, Baran M, Synowiec E, Bulanda M, Walaszek M. Healthcare workers' occupational exposure to bloodborne pathogens: a 5-year observation in selected hospitals of the małopolska province. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2014; 27(5): 747-756.
149. Chen J, Jiang F, Liu SS, Li S, Kula KS, Eckert G, et al. Limitation of a cross-sectional study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2015; 148: 205.

Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução e contextualização

Esta componente do estágio curricular decorreu na Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG), nomeadamente no Hospital Sousa Martins, desde o dia 22 de janeiro de 2018 a 16 de março do mesmo ano.

As atividades a realizar tiveram por base o plano de estágio que me foi entregue no primeiro dia e que está representado no anexo 1.

A ULSG é constituída por 2 hospitais, o Hospital Sousa Martins (HSM), na Guarda e o Hospital Nossa Senhora da Assunção (HNSA), situado em Seia. Por ser uma ULS tem também a seu encargo os cuidados primários do distrito. Então, engloba ainda, 13 centros de saúde: Almeida, Celorico da Beira, Figueira de Castelo Rodrigo, Fornos de Algodres, Gouveia, Guarda, Manteigas, Meda, Pinhel, Sabugal, Seia, Trancoso e Vila Nova de Foz Côa, 1 unidade de saúde familiar, em Ribeirinha e várias extensões de centros de saúde.

A farmácia localiza-se no piso -1 do hospital. As suas instalações são bastante recentes, adequadas e suficientes para o serviço que lhe compete. Está dividida em várias áreas tais como: vestiários/wc, sala do material de limpeza, sala de reunião/pausa, gabinete secretariado técnico, gabinete do responsável, laboratório de farmacotecnia, arquivo, secretariado, sala *open space* de trabalho dos farmacêuticos, zona de ambulatório, sala de distribuição, sala de estagiários, sala de lavagem e desinfeção do material, armazém principal, zona de receção de encomendas, sala de reembalagem, armazém dos inflamáveis, sala para preparação dos citotóxicos.

A localização dos serviços farmacêuticos está de acordo com o Manual da Farmácia Hospitalar, visto que apresentam um fácil acesso interior e exterior, estão na proximidade de elevadores e o ambulatório encontra-se perto da consulta externa, o que facilita o acesso à farmácia aos doentes.

O horário de funcionamento da farmácia, de segunda a sexta-feira, é das 9h às 18h e, após essa hora fica sempre um farmacêutico a assegurar o serviço, presencialmente, até à meia-noite. Durante a noite, a farmácia entra em regime de disponibilidade por contacto telefónico. Nos fins-de-semana e feriados estão sempre um técnico e um farmacêutico das 9h

às 18h, sendo que o farmacêutico permanece até às 20h. Depois, a farmácia entra, novamente, em regime de disponibilidade por via telefone.

Atualmente, a equipa é formada por 10 farmacêuticos, 7 técnicos, 3 assistentes operacionais e 4 administrativos. A coordenação e organização de todas as tarefas é da responsabilidade do Dr. Jorge Aperta.

2. Seleção de medicamentos

A seleção de medicamentos, a nível hospitalar, é uma etapa fulcral, dada a vasta oferta do mercado farmacêutico. O objetivo central é sempre conseguir uma farmacoterapia eficaz, segura e com qualidade, ao custo mais reduzido.

O Despacho n.º 1729/2017, de 23 de fevereiro estabelece a obrigatoriedade da utilização do Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) aquando da prescrição no sistema nacional de saúde (SNS) ¹. A partir deste, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) elabora o Guia Terapêutico, adaptado aos serviços prestados neste hospital ². Este guia corresponde a uma lista de medicamentos passíveis de serem prescritos aos doentes, nesta instituição.

Porém, pode ser necessário selecionar um medicamento novo, não incluído no guia. Neste caso, o médico deve efetuar um pedido à CFT para a introdução desse medicamento no guia, justificando, as razões terapêuticas da sua necessidade.

3. Aquisição

A aquisição de medicamentos, dispositivos médicos e demais produtos farmacêuticos é um processo que envolve a articulação entre os Serviços Farmacêuticos (SF) e o serviço de aprovisionamento. O farmacêutico hospitalar é responsável por assegurar um aprovisionamento racional e atualizado, tentando obter a maior eficácia, com o mínimo de risco para o doente e menor custo possível. Nos SF do HSM, esta função está incumbida ao diretor técnico.

No mês de setembro são feitas previsões de quanto se irá despende no ano seguinte, baseando-se nos gastos e consumos do ano anterior e antevendo potenciais alterações. Isto permite estabelecer o orçamento anual da farmácia, o qual se tenta que seja o mais próximo da realidade. No presente ano, estes SF possuem um orçamento que ultrapassa os 8 milhões de euros. Uma das funções do farmacêutico hospitalar é garantir que o orçamento atribuído é suficiente para adquirir todos os produtos necessários. Para tal, aplicam-se metodologias de gestão diferenciadas que facilitam o processo. Uma das classificações utilizadas é o sistema de análise TOP N, semelhante à análise ABC. Segundo esta, na classe A está incluído um

pequeno número de itens (20%) que totaliza uma grande percentagem do valor orçamental disponível (80%); a classe B corresponde aos itens intermédios entre a classe A e a C e a classe C é composta pelos itens mais numerosos (60 a 65%) e menos importantes, visto que representam uma pequena quantidade do valor movimentado (5 a 10%). No entanto, o controlo dos stocks não deve ser realizado baseado somente na importância económica. Deve-se avaliar, igualmente, a importância para os doentes. Neste âmbito, é usada a classificação XYZ, sendo que os produtos de classe X possuem elevado número de similares e a sua falta não interfere com o doente; a classe Y compreende aqueles que também detêm muitos similares, mas a sua falta já interfere no atendimento; e a classe Z representa produtos que possuem um número restrito de similares ou não possuem e a sua falta afeta a prestação de serviços. No HSM são considerados os 2 tipos de classificação (XYZ e ABC).

O controlo de stocks pode ser realizado através do sistema informático, o GHAF. No entanto, o diretor fica sempre muito cético em relação a esses valores, porque basta alguém não dar baixa informática de produtos ou ainda não ter sido realizada a entrada de outros, para que aqueles valores sejam erróneos e possam induzir em erro. Por esta razão, os Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), a farmacêutica responsável do ambulatório e a farmacêutica responsável dos citotóxicos, que são os profissionais que têm mais contacto com os medicamentos e produtos farmacêuticos, é que vão dando feedback ao diretor, com o que é necessário encomendar.

A grande maioria das aquisições são feitas por contratos públicos de aprovisionamento, mediante acordo com os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), na plataforma online. Para cada fármaco, estão disponíveis propostas de um ou mais fornecedores, que foram aprovadas pelo Ministério. Ainda assim, a intenção de compra dos SF tem de ser autorizada pelo Conselho de Administração (CA) do Hospital, que emite um número de compromisso, como forma de garantia de execução de pagamento. A escolha do fornecedor é feita por um júri, constituído por 3 farmacêuticos. Os critérios de escolha assentam basicamente no preço, se vêm adaptados para a dose unitária e se é um fármaco que já traz solvente para a sua reconstituição.

Quando os produtos não se encontram no catálogo, na generalidade das vezes recorre-se a concursos públicos ou ajustes diretos. Na abertura de concursos públicos, os administrativos lançam na plataforma “vortal” os procedimentos com as quantidades por concurso e inicia-se um período de tempo limitado para qualquer entidade poder concorrer e apresentar a sua proposta. Após término desse prazo, os administrativos imprimem as listas das propostas para serem analisadas pelo júri, tendo em conta os critérios anteriormente referidos. Quando há uma escolha final dos produtos, é enviado para a administração, com vista à elaboração da nota de encomenda. No ajuste direto, os SF contactam diretamente com uma ou várias

entidades para apresentarem a sua proposta, sendo que nesta categoria, as importâncias monetárias envolvidas são bastante inferiores às dos concursos públicos.

3.1 Cenários especiais de aquisição

3.1.1 Medicamentos que necessitam de autorização de utilização excepcional

Pode surgir a necessidade imperativa de medicamentos que não apresentem similares ou alternativas disponíveis em Portugal. Para a aquisição destes fármacos é necessária uma autorização de utilização excepcional (AUE). É o caso de fármacos sem autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal e fármacos com AIM, mas sem avaliação farmacoeconómica prévia, feita pelo INFARMED. Para tal, o clínico tem de requerer o fármaco em questão, tendo o pedido de ser remetido ao INFARMED e à Comissão de Farmácia e Terapêutica ³.

3.1.2 Situações em rotura de stocks

São situações perfeitamente naturais de ocorrer, que presenciei várias vezes. Logicamente, os doentes não podem ficar em risco de não ter acesso à farmacoterapia e a obtenção pelo fornecedor, em tempo útil, não é passível.

Assim, a resolução deste problema pode passar por duas opções. A primeira solução consiste em solicitações de empréstimo por parte dos hospitais envolventes, que mais tarde são devolvidos.

Como alternativa, no caso de os medicamentos não serem de uso exclusivo hospitalar, podem-se comprar a uma farmácia comunitária. Foi-me concedida autorização para efetuar diversos pedidos desta natureza.

3.1.3 Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

No que concerne à aquisição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) a nota de encomenda é acompanhada pelo anexo VII da Portaria 981/98 de 8 de junho de 1998, apresentado no anexo 2 ⁴.

4. Recepção

É da competência de um técnico, que se encontra na zona de recepção de encomendas, com fácil acesso ao exterior e ao armazém principal.

Neste local receciona-se tudo exceto MEP, medicamentos de ensaios clínicos e hemoderivados, que são obrigatoriamente rececionados por um farmacêutico.

O TSDT confere se, todos os produtos farmacêuticos recebidos, estão qualitativa e quantitativamente conforme a respetiva fatura ou guia de remessa e se correspondem ao que foi efetivamente encomendado. Verifica ainda, a integridade física dos artigos, assim como os prazos de validade. Foi-me explicado que se os produtos tiverem menos de 6 meses de validade podem-se aceitar ou não. Se tiverem consumo rápido, aceitamos. Caso contrário, contacta-se com o fornecedor e a encomenda ou é recusada, ou acorda-se que se aceitam os produtos, mas o que não se consumir fica em crédito nessa empresa. Posteriormente, é feito o registo informático da entrada, inserindo-se o nome do produto ou a denominação comum internacional (DCI), lote, prazo de validade e quantidade fornecida. No final, é imitada uma nota de recepção, carimbada e assinada pelo técnico responsável e é entregue nos serviços administrativos, para conclusão do processo.

5. Armazenamento

Este setor ocupou a primeira semana do meu estágio, onde me inteirei com a organização do armazém e a extensão de itens existentes nos SF. Foi-me proposta a realização de uma tabela onde faria uma correspondência entre o DCI, formas farmacêuticas e dosagens disponíveis, via de administração e as principais indicações terapêuticas. A título de exemplo, está representado no anexo 3, o início dessa mesma tabela que realizei.

Todos os medicamentos aqui arrumados têm de estar devidamente identificados. Assim, cada produto dispõe de uma etiqueta que marca o correto local de armazenamento, onde consta a DCI, forma farmacêutica, dose e sinalética adequada, quando necessário.

O armazenamento dos medicamentos é feito em prateleiras, por ordem alfabética de DCI da substância ativa e por ordem crescente de dosagem. Vigora também o princípio FEFO («*First expired - First out*»), o que significa que os medicamentos são armazenados de forma a que os que tenham menor validade sejam consumidos em primeiro lugar. O controlo dos prazos de validade é feito, maioritariamente, através do sistema informático, que alerta quando há medicamentos com 2 meses de validade. Ocasionalmente, é feita uma conferência manual dos stocks no armazém.

Existem secções do armazém destinadas ao armazenamento de determinados produtos, como é o caso de contraceptivos, bolsas de nutrição parentérica, nutrição entérica e material de penso. Os SF possuem outro armazém para arrumar as soluções de grande volume, inflamáveis e desinfetantes.

Genericamente, existem condições essenciais que asseguram a correta conservação dos medicamentos. A temperatura não deve ultrapassar os 25°C, a humidade deve ser inferior a 60% e deve-se evitar a incidência de luz solar direta.

Os MEP encontram-se seguramente armazenados em armários com um sistema de dupla fechadura, no armazém principal dos SF.

Existem 10 frigoríficos dispostos no armazém destinados à refrigeração (entre 2°C a 8°C) de medicamentos que assim o exigem, assim como todas as vacinas. São permanentemente controlados em termos de temperatura e sincronizados com um sistema de alarme sonoro e eletrónico, caso os valores se desviem dos ideais. Um dos frigoríficos está a cerca de -40°C, designado para a conservação de plasma humano vírus inativado.

Os inflamáveis estão colocados numa sala apropriada. Esta possui uma porta contrafogo, detetor de fumos e chuveiro. Como não existem muitos produtos desta classe, esta área é também utilizada para guardar os antissépticos e desinfetantes.

Quanto às matérias-primas, estas encontram-se em armários, situados no laboratório de farmacotecnia, por forma a facilitar o seu acesso por parte do operador responsável pela preparação.

No ambulatório e na sala de preparação de citotóxicos existem armários e frigoríficos para armazenamento dos medicamentos mais frequentemente dispensados nesses contextos.

5.1 Normas e sinalética de segurança

Os SF desenvolveram uma estratégia de normas e sinalética de segurança para medicamentos que requerem uma atenção especial. Esta tem como objetivo assegurar uma gestão adequada do medicamento e promover a segurança do doente. É aplicada nos SF, e o ideal seria estar implementada em todos os serviços onde existam fármacos, o que ainda não acontece neste hospital.

Para evitar os erros de troca de medicação não há mais do que dois medicamentos por gaveta e estes devem ser armazenados por forma farmacêutica e por ordem alfabética de DCI.

A barra que se encontra no topo das etiquetas identificativas apresenta uma cor diferente, consoante a forma farmacêutica. A legenda encontra-se no anexo 4.

Para o mesmo medicamento disponível em dosagens diferentes utilizam-se cores indicativas: cor verde significa dosagem mais baixa, amarelo/laranja correspondem a dosagens intermédias e vermelho/vermelho-escuro indicam dosagem mais altas.

Outra grande preocupação são os medicamentos LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*). Representam aqueles medicamentos que possuem nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhante, que podem suscitar confusão e originar troca de medicamentos. Para este grupo de fármacos adotou-se a sinalização das etiquetas com um sinal STOP, tendo em conta as diretrizes da norma nº20/2014 da Direção Geral de Saúde (DGS) ⁵. Para além disso, é utilizado o método *Tall Man Lettering*, que consiste na inserção seletiva de letras maiúsculas para facilitar a diferenciação ortográfica. No seguimento da mesma norma, o gabinete de gestão de qualidade em colaboração com os SF, elaborou a lista dos medicamentos LASA, constante do anexo 5, cuja atualização é feita anualmente.

Nos medicamentos de alerta máximo (MAM), a sinalização é feita utilizando um triângulo invertido com um sinal de perigo. Este grupo de fármacos está associado a um risco acrescido de provocar dano significativo ao doente, em consequência de falhas no seu processo de utilização, devido por exemplo a possuírem uma margem terapêutica estreita ou à gravidade dos efeitos secundários. Tendo por base a norma 14/2015 da DGS, foi igualmente elaborada uma lista dos MAM, ajustada aos que são utilizados na instituição, apresentada no anexo 6 ⁶.

Como resumo destas regras de sinalética está representado no anexo 7, uma etiqueta de identificação característica.

6. Farmacotecnia

6.1 Preparações não estéreis

O farmacêutico é o responsável por este setor e deve assegurar-se da qualidade de todo o processo, tendo por base as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar ^{7,8}. Aquando da receção das matérias-primas, elas são acompanhadas por certificados de análise que comprovam que estão conforme as especificações da Farmacopeia, o que garante a qualidade do produto e a segurança do doente.

No HSM a produção destes produtos é bastante reduzida sendo que, na rotina a maioria dos manipulados preparados são xaropes destinados para a pediatria ou dermatologia.

Para agilizar o trabalho, existem etiquetas e guias de preparação já elaborados, onde só têm de preencher o nome do doente, número de processo e a data. Na guia de preparação estão discriminados os passos da manipulação e os requisitos que a preparação deve ter no final. Se tudo estiver conforme, o farmacêutico só tem de assinar à frente de cada critério. No final da folha de preparação é colada uma etiqueta igual à que vai com o manipulado, para o serviço. Durante o meu estágio observei a preparação de suspensão oral de nistatina e protegi o frasco em papel de prata, por se tratar de um composto fotossensível. Preenchi a respetiva guia de preparação que consta no anexo 8.

6.2 Preparações estéreis

6.2.1 Nutrição parentérica

Apesar de as instalações serem bastante recentes, no HSM não existem condições para manipular bolsas de nutrição parentérica. A reconstituição e/ou aditivação (com eletrólitos, oligoelementos ou vitaminas) são realizadas nas enfermarias, ainda que estas não tenham câmara de fluxo de ar horizontal, como seria adequado.

Não observei nenhuma das etapas, mas foi-me explicado que a ordem de rompimento dos compartimentos e aditivação devem cumprir as normas dos fornecedores. A aditivação deve preceder a reconstituição e não deve ser feita no compartimento dos lípidos, porque como estes têm uma cor branca baixa, se ocorrer alguma incompatibilidade (precipitação, por exemplo), não se vai conseguir observar.

Existe intenção, por parte dos SF, em equipar as instalações com o material que possibilite a realização destas tarefas. Foi-me dito que estão na fase de pedir orçamentos a empresas para a aquisição de câmara de fluxo de ar horizontal.

6.2.2 Reconstituição de fármacos citotóxicos

A preparação de citotóxicos é uma das principais tarefas farmacêuticas no quotidiano dos SF do HSM. Aqui, faz-se seguimento de neoplasias do trato digestivo, trato urinário (próstata e bexiga) e pulmão. Pontualmente, podem ser feitos tratamentos de outras neoplasias, mas os doentes são, geralmente, acompanhados noutros locais. As prescrições regem-se por protocolos internos específicos para cada patologia, onde está indicada a DCI, dosagem baseada na superfície corporal, velocidade de perfusão e periodicidade. Para além dos

fármacos propriamente ditos da quimioterapia, estão também contemplados fármacos que atenuam alguns efeitos secundários, como corticosteroides, anti-histamínicos e antieméticos. Existe uma sala destinada para este efeito, composta por uma sala limpa (onde está localizada a câmara de fluxo de ar laminar vertical), uma antecâmara e uma sala exterior, onde estão os frigoríficos e armários para armazenamento dos medicamentos, assim como o computador da farmacêutica responsável.

Neste hospital está estipulado que entram dois profissionais na sala limpa. Um TSĐT que faz a manipulação e um farmacêutico que valida a prescrição, supervisiona todo o processo, disponibiliza todo o material necessário, acondiciona e identifica corretamente todos os produtos e, no final, confere se está tudo conforme.

Para uma melhor organização do serviço, no final de cada semana, a equipa de enfermagem envia para os SF os ciclos previstos para a semana seguinte. No GHAF, a farmacêutica procede à validação da prescrição médica através do acesso ao perfil farmacoterapêutico do doente, onde se encontra o seu nome, número do processo, peso, idade, altura, superfície corporal e terapêutica prescrita. Após se verificar que o tratamento é adequado à patologia, assegura-se que as doses prescritas e calculadas pelo sistema informático são corretas.

Os citotóxicos são preparados para administração diária. Apesar de alguns terem estabilidade de algum tempo, tenta-se que a administração seja efetuada quase imediatamente a seguir à sua manipulação. Os enfermeiros são os encarregues pela administração e, portanto, os SF só podem dar início ao processo quando estes profissionais derem «sinal verde», no GHAF, para tal.

Posteriormente, são impressas etiquetas em duplicado, com as informações anteriormente referidas e nas quais se destaca a designação "citotóxico", a negrito. Uma é colada no soro e outra no papel de alumínio que se coloca em volta do mesmo.

A farmacêutica faz a seleção de todo material e medicamentos necessários e coloca-os num tabuleiro metálico. Pulveriza-se tudo o que vai entrar na sala limpa com álcool a 70° esterilizado, e põe-se no interior do *transfer*. As duas portas do *transfer*, possuem um sistema de segurança, para impedir a abertura em simultâneo, de forma a garantir a qualidade do ar, no interior da sala limpa⁹.

A antecâmara é o local onde os profissionais se equipam com material que garante a segurança do operador e das preparações, nomeadamente farda, bata, touca, máscara para proteção para partículas sólidas e líquidas (P3SL), 2 pares de luvas (1 par, no caso do farmacêutico) e proteção para os pés. Uma vez que a permeabilidade das luvas aumenta com

o tempo de contacto, o segundo par deve ser trocado regularmente, entre 30 minutos a 1 hora e a máscara deve ser trocada sempre que exista resistência em respirar ⁹.

A técnica asséptica para reconstituição e diluição de citotóxicos injetáveis é realizada numa câmara de fluxo de ar laminar vertical classe IIb. Esta possui um fluxo de ar do exterior para o interior da câmara, que confere proteção ao operador; um filtro High Efficiency Particulate Arrestance (HEPA) para o ar expelido, que assegura a proteção do ambiente; e um fluxo de ar laminar, descendente, filtrado por outro filtro HEPA, que garante a proteção do manipulado. No HSM, a câmara encontra-se ligada 24 horas por dia, quando não está a ser utilizada é colocada na velocidade mínima e quando se vai manipular aumenta-se a velocidade, uns minutos antes. Encontra-se sob condições controladas de temperatura, humidade e pressão (negativa na sala limpa), que são registadas, diariamente, numa folha que apresento no anexo 9. Antes de se iniciar a preparação, a técnica faz a limpeza da câmara, da zona mais limpa para a zona mais suja, sempre no sentido descendente. No final, é feita a limpeza seguindo o mesmo critério. Para evitar a dispersão de partículas tóxicas, recorre-se a sistemas luer-lock, spikes com compensação automática de pressão e compressas esterilizadas para cobrir as conexões dos materiais, durante o seu manuseio.

Semanalmente é realizado um controlo microbiológico. São utilizadas várias placas de gelose de sangue: uma destinada a contactar com o ar da sala por um período máximo de 4h, outra para contactar com o ar da câmara até 4h e duas para o operador colocar as dedadas, no final da manipulação. Para além disso, são passadas zangaratoas no tabuleiro superior, inferior, carro de apoio, bancada, paredes da câmara, *transfer* e cadeira, semeando em placas. As placas são enviadas para o laboratório de microbiologia do hospital, para incubação e análise. Todo o lixo que se produz dentro da câmara, incluindo os possíveis remanescentes e material cortante e perfurante contaminado ou não, é colocado num contentor rígido amarelo (biobox) que, depois de fechado, é descartado em sacos vermelhos e enviados para inceneração ⁹.

No final, a farmacêutica confere se o que se preparou está de acordo com as prescrições e se assim for, ela liberta os produtos, para que o auxiliar do serviço requisitante os possa vir buscar. Regista, informaticamente, quem foram as pessoas que entraram na sala limpa e a duração da sessão.

No manual de preparação dos citotóxicos, estão definidos os procedimentos a seguir em caso de derrames, que represento no anexo 10. No HSM existe um kit de derrames na antecâmara e outro no serviço de oncologia.

Durante o meu estágio acompanhei todo o processo descrito. Equipei-me a rigor e entrei na câmara, juntamente com o TSDT e a farmacêutica. Observei, minuciosamente, a técnica

assética de preparação e auxiliei a farmacêutica no acondicionamento e identificação dos produtos.

7. Distribuição

A distribuição é uma das atividades com mais visibilidade da farmácia hospitalar (FH). Tem como objetivo tornar disponível, para cada doente, o medicamento correto, na dose, frequência e via de administração certos, cumprindo assim a prescrição médica^{10,11}. Este setor ocupou grande parte do meu estágio.

7.1 Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU)

Este tipo de distribuição permite racionalizar melhor a terapêutica, visto que é dispensada a dose exata para cada doente, diminui o tempo gasto pelos enfermeiros com os medicamentos, reduz os desperdícios, assim como, aumenta a segurança no circuito do medicamento^{10,11}.

A DIDDU consiste na dispensa dos medicamentos por cama, para um período de 24 horas, de acordo com o perfil farmacoterapêutico de cada doente. Na sexta-feira é preparada a medicação para 3 dias (sexta-feira, sábado e domingo) uma vez que, no fim-de-semana o pessoal que está de serviço é bastante reduzido. A medicação de sexta-feira é conferida e enviada para os serviços nesse dia, a do fim de semana é conferida e enviada pelo pessoal que estiver a trabalhar nesse período.

Neste Hospital, os serviços que apresentam este tipo de distribuição são: cardiologia, cirurgia, medicina A, medicina B, ortopedia, pneumologia, psiquiatria, unidade de acidentes vasculares cerebrais (UAVC) e unidade de cuidados intensivos polivalentes (UCIP).

A UCIP é o único serviço que ainda faz prescrições manuais. Estas chegam à farmácia e a farmacêutica responsável cria os perfis farmacoterapêuticos no GHAF e, a partir daqui o procedimento é igual aos outros serviços.

Cada farmacêutico é responsável por determinados serviços, sendo que, periodicamente, estes vão rodando entre todos. No ano passado foi implementado um programa informático, denominado de GHAF, de forma a tornar possível as prescrições médicas eletrónicas. Com o suporte informático minimizam-se erros de interpretação e de transcrição associados à prescrição em papel, para além de que permite deixarmos

alertas para os médicos (de doses máximas, interações medicamentosas, tempos de antibioterapia...) e possibilita o acesso à história de internamento do doente.

Na rotina diária, os farmacêuticos, logo de manhã, verificam se há alterações nas prescrições anteriores ou se há novas entradas, validam e fazem um processamento geral dos serviços que lhes competem. Isto com o intuito de os técnicos poderem começar a preparar as gavetas, com a medicação respetiva de cada doente. Ao longo da manhã, eles vão estando atentos para ver se existem mais alterações, e se houverem, eles avaliam e validam-nas. Depois, faz-se um processamento parcial, ou seja, os farmacêuticos processam só os doentes que sofreram alteração na medicação, que tiveram alta ou novas entradas no serviço, para que os técnicos modifiquem apenas as gavetas necessárias. Sempre que o farmacêutico queira esclarecer alguma dúvida acerca de uma prescrição pode contactar o médico prescritor via telefone.

Antes de as cassetes serem levadas para cada serviço, faz-se uma dupla conferência para verificar se tudo está em ordem. Por opção da própria farmácia, esta é feita pelo farmacêutico que validou esse serviço e pelo técnico que preparou a medicação desse serviço. Geralmente, o farmacêutico está no GHAF e, dentro do serviço correspondente vai abrindo o perfil de cada doente, enquanto que, o técnico averigua, gaveta a gaveta, a informação que o farmacêutico lhe vai dizendo. Inicialmente, confirmam o número da cama e o nome do doente, e depois a medicação e a quantidade de cada medicamento que tem de estar lá. Esta etapa tem horários estipulados para ser realizada, visto que cada serviço tem uma hora específica para os auxiliares levarem os carrinhos com as gavetas. No final, os profissionais assinam uma folha em conforme foi realizada a dupla conferência (anexo 11). Sempre que esta não seja efetuada terá de ficar registado o motivo pelo qual isso aconteceu, em folhas próprias para o efeito, apresentadas no anexo 12. Os enfermeiros dos serviços clínicos podem reportar erros detetados nas cassetes da DIDDU na folha representada no anexo 13.

É de salientar que a preparação das cassetes pelos técnicos é totalmente manual, o que implica um maior tempo gasto nesta tarefa. Na sala de distribuição existem 4 postos, cada um designado a determinados serviços, e, portanto, o stock presente em cada um deles está adaptado aos serviços correspondentes. Existe ainda um stock de apoio que serve para evitar que os técnicos tenham de se deslocar ao armazém sempre que se esgotem os medicamentos no seu próprio stock.

Seria ideal haverem protocolos terapêuticos em todos os serviços, por forma a uniformizar a farmacoterapia dos doentes. No entanto, neste hospital, apenas o serviço de ortopedia tem protocolos bem definidos, que servem de orientação para os profissionais de saúde.

7.2 Distribuição tradicional

É baseada em stocks pré-definidos de medicamentos e produtos farmacêuticos, existentes nas enfermarias de cada serviço, para que os profissionais de saúde consigam agir em situações de urgência. Consoante os consumos e as necessidades, os enfermeiros vão fazendo requisições à farmácia, com a quantidade que precisam para completar o seu stock. Estas são validadas pelo farmacêutico responsável por esse serviço clínico, a medicação é preparada por um TSDT e, por fim é conferida novamente por esse farmacêutico. A conferência deve ser registada em tabelas adequadas, no entanto, os SF estão a elaborar umas folhas novas para este efeito, pelo que não consigo demonstrá-las neste documento.

Os principais produtos farmacêuticos, cuja dispensa é efetuada por este sistema de distribuição, são soluções injetáveis de grande volume, antissépticos, desinfetantes e material de penso.

Os serviços que têm exclusivamente este tipo de distribuição são: bloco operatório, consulta externa (todas as especialidades), laboratório de patologia clínica, veículo de emergência e reanimação (VMER), urgência pediátrica, bloco da obstetrícia. Os serviços de cardiologia, cirurgia, unidade de cirurgia ambulatório (UCA), medicina A, medicina B, ortopedia, pneumologia, psiquiatria, UAVC e UCIP, para além de DDDU, têm também sistema de distribuição tradicional, para reposição de stocks de apoio.

Há dias estipulados para os auxiliares levarem os carrinhos com esta medicação, para cada serviço. Geralmente, são enviados semanalmente, exceto a UCIP, que vão duas vezes por semana. Os pedidos podem ser feitos até ao dia do envio respetivo. Se for feito depois disso, essa medicação já só vai ser dispensada na próxima vez.

Ainda assim, podem acontecer roturas de stock nas enfermarias e, quando o medicamento é mesmo necessário, os enfermeiros podem fazer um pedido extra perfil. O farmacêutico avalia o pedido, valida e a medicação é preparada e levada para o serviço, antes do dia que era suposto. Nestes casos é o auxiliar de cada serviço que se dirige aos SF para ir buscar a medicação.

7.3 Distribuição por reposição de stocks nivelados

Consiste na reposição de stocks nivelados de medicamentos previamente definidos por farmacêuticos, enfermeiros e médicos dos respetivos serviços clínicos. O nível de stock deve ser baseado em previsões de consumo e número de utentes do serviço, tendo em conta o histórico.

O armazenamento é feito em carros de medicação, constituídos por gavetas, identificadas com a DCI, dosagem e nível de stock. Cada serviço apresenta dois módulos deste tipo adaptados às suas características, para que um esteja no serviço clínico e outro nos SF. São trocados periodicamente para se proceder à reposição dos medicamentos em falta. Esta reposição é efetuada pelos TSDTs e, antes da medicação ser enviada para o serviço, o farmacêutico confere. As folhas de registo de conferência deste tipo de distribuição estão na mesma fase da anterior.

Neste hospital, os serviços de ginecologia, obstetrícia, pediatria, unidade de cuidados intermédios de cirurgia (UCIC) e urgência apresentam este tipo de distribuição. Há dias pré-estabelecidos para se efetuar a troca dos carros de medicação, em cada serviço.

Um dos objetivos da instituição é a aquisição de armários (sistemas automáticos) para substituir os carros de medicação. Estes ficarão situados nos respetivos serviços clínicos, logo os farmacêuticos ou TSDTs é que terão de se deslocar até lá para fazer a reposição. Serão controlados eletronicamente por um software e gerarão um alerta nos SF quando houver algum consumo para que se proceda à sua reposição, no dia respetivo.

7.4 Distribuição em regime de ambulatório

É uma unidade especializada para dispensa de algumas terapêuticas que exigem um maior controlo e vigilância, visto que podem levar ao aparecimento de reações adversas graves e necessitam de um acompanhamento farmacêutico, de forma a assegurar a adesão à terapêutica. A grande maioria dos medicamentos dispensados em regime de ambulatório não se encontram à venda nas farmácias comunitárias.

Acompanhei a dispensa de medicamentos para alguns doentes e as patologias mais frequentes foram esclerose múltipla, doenças oncológicas, hepatite B e artrite reumatoide.

Na primeira vez que os doentes se dirigem ao ambulatório têm de assinar um termo de responsabilidade (anexo 14). Também lhes é fornecido um cartão da farmácia, em forma de livro. A parte exterior é preenchida com o nome do doente, médico prescriptor, número de processo e consulta de especialidade. No interior é identificado o fármaco por DCI, a dosagem, a quantidade dispensada, a data e a assinatura do farmacêutico. Nas próximas visitas basta que o doente, ou a pessoa que vem buscar a medicação por ele, apresente este cartão para facilitar o farmacêutico na pesquisa do processo e possibilitar um maior controlo da periodicidade das visitas à farmácia.

Todo o processo é feito mediante o programa informático, o GHAF. Quando o doente chega, a farmacêutica faz a pesquisa do processo no programa e tem acesso à prescrição médica. Depois, regista o fármaco que dispensa, a quantidade, a dosagem e o lote do produto. Assim que medicação é entregue ao doente, a farmacêutica fornece toda a informação necessária para fomentar o uso correto e racional do medicamento assim como a adesão à terapêutica.

A grande mensagem que me foi transmitida foi adaptar sempre o nosso discurso à pessoa que temos à nossa frente, e certificarmo-nos de que o utente realmente percebeu tudo o que nós dissemos.

Os medicamentos são dispensados gratuitamente, até porque a maioria são bastante dispendiosos, e seria insuportável para as famílias conseguirem pagar os tratamentos. Pode-se cobrar quando existe rutura do medicamento, nas farmácias locais ¹².

Toda a medicação deve ser cedida para 1 mês de tratamento, salvo situações pontuais devidamente justificadas e autorizadas pelo CA, como por exemplo a distância entre a residência do doente e o hospital ¹³. No HSM é permitida a dispensa para períodos superiores a 1 mês para os seguintes fármacos: hidroxiureia, bicalutamida, tamoxifeno, ciproterona, anastrozole/letrozole, fludrocortisona, anagrelide, paricalcitol, ulipristal.

A dispensa compreende medicamentos cujo fornecimento se encontra abrangido pela legislação, caso contrário é necessária autorização pelo conselho de administração, com o conhecimento da CFT.

A cirurgia de ambulatório também se inclui nesta área. É para doentes que foram sujeitos a pequenas cirurgias, mas que não se justifica o internamento. São feitas prescrições da medicação (principalmente de analgésicos) que os doentes fariam se estivessem internados, mas que neste caso é passível de eles fazerem no domicílio. Aqui, é o farmacêutico responsável que prepara a medicação, e o auxiliar do serviço vem buscá-la para posteriormente ser dada aos utentes respetivos. A quantidade de medicamentos dispensados não pode ultrapassar os 7 dias de tratamento após a intervenção cirúrgica ¹⁴.

Preparei esta medicação sob a supervisão do farmacêutico responsável. Coloquei a medicação necessária em envelopes de papel, onde são coladas etiquetas identificadas com o nome do doente, DCI, dosagem e posologia.

7.5 Distribuição para os cuidados primários

Por ser uma ULS, este hospital, para além de prestar cuidados de saúde diferenciados, tem de fornecer todos os medicamentos e produtos farmacêuticos aos centros de saúde englobados (cuidados primários).

Normalmente, os enfermeiros de cada centro de saúde fazem pedidos dos produtos que necessitam através do GHAF, com exceção das vacinas. Neste caso em particular, eles mandam um e-mail para os SF com o stock que têm, a farmacêutica gera a requisição no GHAF e dispensa o suficiente para repor os stocks que já estão predefinidos.

O procedimento geral consiste, numa primeira fase, na validação das requisições por parte da farmacêutica responsável pelos cuidados primários, verificando se os pedidos estão de acordo com o habitual e se as quantidades pedidas estão dentro do consumo normal. Depois, o técnico prepara e, por fim, os dois profissionais conferem antes de os produtos serem enviados para os respetivos locais. Tive oportunidade de seguir todo este processo.

O transporte é assegurado por um motorista do hospital, que se faz acompanhar por uma folha onde vai discriminado o destino, os produtos que constam na encomenda, a quantidade de cada um e os produtos que estão em falta.

As encomendas são enviadas uma vez por mês para cada centro de saúde, sendo que cada local tem um dia estipulado para o efeito. No entanto, em casos de necessidade, também podem fazer pedidos extra-perfil e ser enviados antes do dia suposto.

No GHAF, dentro da página de cada centro de saúde, existem vários perfis para cada tipo de produtos farmacêuticos, o que facilita a visualização e o controlo de stocks. Como exemplo, existe o perfil de medicamentos, planeamento familiar, desinfetantes e antissépticos, material de penso, soros, vacinas. Assisti à atualização destes perfis, ou seja, atualização dos níveis de stock de todos os produtos, em cada sítio. Isto é feito tendo em conta os consumos mensais de cada centro de saúde e depois a farmacêutica faz um ajuste dos níveis. Posteriormente, envia ao enfermeiro chefe de cada instituição para ver se está de acordo com as quantidades definidas, visto que tem de ser uma decisão partilhada.

A grande maioria dos produtos enviados para os centros de saúde são vacinas, material de penso e produtos farmacêuticos para o planeamento familiar.

Nos métodos contraceptivos como anéis vaginais, implantes e dispositivos intrauterinos (DIU), a requisição tem de ser feita juntamente com o nome da utente a que se destinam. Se for a primeira vez da utente, tem de ser aprovado primeiro pelo diretor clínico para que o farmacêutico possa dispensá-los.

Os suplementos nutricionais têm de ser igualmente associados ao doente e só podem ser distribuídos se existir prescrição médica, avaliação de um nutricionista e comprovativo pela assistência social de insuficiência económica.

Quanto às vacinas, apenas são dispensadas aquelas que pertencem ao plano nacional de vacinação, cujo esquema está representado no anexo 15.

Foi-me explicado que não existem listas definidas dos produtos que podemos dispensar aos centros de saúde, porque à partida eles têm acesso a tudo o que existe no hospital. Porém, a farmacêutica responsável pode restringir os pedidos. Foi-me dado o exemplo de um centro de saúde que pediu ondasetron, mas ela não dispensou porque é um medicamento usado em contexto hospitalar.

7.6 Circuitos especiais de distribuição

Alguns medicamentos, devido às suas características, obrigam a uma atenção e controlo rigorosos. São exemplos deste tipo o circuito dos estupefacientes e psicotrópicos, hemoderivados e citotóxicos.

Neste hospital, o controlo de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados está a cargo de apenas um farmacêutico. Assim, independentemente do serviço, não são distribuídos em formato unidose a cada doente.

7.6.1 Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)

Este grupo de fármacos fica sujeito a um circuito especial devido ao seu potencial abuso e uso para fins não terapêuticos.

A requisição é feita por um enfermeiro de cada serviço, que contacta os SF via telefone, e pede estes fármacos de acordo com as necessidades e consumos desse serviço. Após validação do pedido, por parte da farmacêutica responsável, é preparada a medicação e colocada num saco transparente, identificado com o respetivo serviço a que se destina. Seguidamente, a farmacêutica preenche o anexo X, que simboliza o registo de todos os movimentos entre os serviços clínicos e os SF e é constituído por duas folhas autocopiativas, o original e o duplicado ⁴. Nele, é anotado o serviço requisitante, nº de

anexo, DCI, forma farmacêutica, dosagem e quantidade enviada, como demonstrado no anexo 16. Cada um apenas pode conter uma substância ativa e um máximo de 10 unidades dispensadas. No fim, a farmacêutica assina e coloca a data da dispensa. Neste circuito, são os enfermeiros dos serviços que vêm buscar a medicação aos SF. Estes conferem se o que pediram está de acordo com o que está a ser dispensado e assinam o anexo X. O duplicado é arquivado na farmácia e o original segue com a medicação para serem registadas pelos enfermeiros, todas as administrações realizadas. Quando os medicamentos forem esgotados, esses anexos regressam à farmácia para serem conferidos e arquivados juntamente com os duplicados.

Sempre que haja desperdício de MEP, tal deve ser registado no campo das observações do anexo.

O registo da entrada e saída de MEP é feito numa folha de Excel. Periodicamente, a farmacêutica dirige-se ao armário e confere se o stock existente é coincidente com o stock informático. Trimestralmente, são enviados ao Infarmed todos os movimentos de MEP realizados.

Acompanhei várias vezes este tipo de distribuição. Auxiliei a farmacêutica na dispensa de MEP, na conferência de stocks, preenchi vários anexos X e organizei estes registos por ordem sequencial decrescente.

7.6.2 Hemoderivados

São medicamentos derivados do plasma ou sangue humano. A sua requisição, distribuição e administração estão reguladas pelo Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro e ficam registadas em impresso próprio constituído por duas vias, “Via Serviço” e “Via Farmácia”. A “Via Farmácia” é autocopiativa e contém as instruções relativas ao seu preenchimento, apresentada no anexo 17 ¹⁵.

A requisição é enviada aos SF, após preenchimento dos Quadros A (identificação do médico prescriptor e doente) e B (justificação clínica) pelo serviço requisitante. O farmacêutico valida a prescrição e preenche o quadro C aquando da dispensa, onde consta: tipo de hemoderivado, quantidade, lote, laboratório de origem e número de certificado atribuído pelo INFARMED (CAUL - certificado de autorização de utilização de lotes de medicamentos). O farmacêutico procede à imputação informática do medicamento em questão, anotando na “Via Farmácia” o número de registo. Esta via é arquivada nos SF, num dossier, dividido por serviços. A “Via Serviço”, designada por Quadro D, é enviada juntamente com os medicamentos, preenchida pelo enfermeiro responsável pela

administração e, posteriormente, arquivada no processo clínico do doente. Encontra-se representada no anexo 18. Cada produto fornecido tem de ser devidamente etiquetado com a identificação do doente e do serviço requisitante. O processo de dispensa de plasma humano é idêntico, mas, inicialmente, o farmacêutico descongela-o acerca de 36°C, num aparelho adequado, após ter sido retirado do frigorífico, que se encontra a -40°C.

No final, a farmacêutica dá baixa informática dos fármacos dispensados, e neste caso, tem de associar ao doente respetivo, médico prescriptor, quantidade, DCI e para que serviço foi enviado.

No caso em que os produtos não sejam todos administrados, devem ser, obrigatoriamente, devolvidos aos SF. Assisti a uma devolução de um serviço e a farmacêutica responsável fez o registo informático e anotou, na “Via Farmácia”, o número de unidades devolvidas e o número de registo dessa devolução.

A identificação e registo dos hemoderivados permite garantir a rastreabilidade dos lotes, possibilitando o estudo de uma eventual relação de causalidade entre a administração do medicamento e o aparecimento de uma doença infecciosa transmitida pelo sangue. Por este motivo, toda a documentação relativa a estes fármacos é arquivada por um período não inferior a 50 anos.

7.6.3 Citotóxicos

Os citotóxicos são armazenados e transportados em maletas herméticas, devidamente acondicionados e identificados. O auxiliar do serviço requisitante - Hospital de Dia - desloca-se aos SF para as vir buscar.

8. Reembalagem

Os medicamentos sujeitos a reembalagem são aqueles que são fornecidos em multidose (frascos), medicamentos que necessitem de fracionamento e medicamentos não identificados em blister.

Esta tarefa é realizada pelos TSDTs e é utilizado o aparelho *Auto-Print Unit Dose System*. Antes de se iniciar o procedimento, o aparelho deve ser desinfetado com álcool 70%, e sempre que se muda de medicamento. O operador deve colocar luvas para evitar contaminações e garantir a sua segurança e a do produto. No final, é efetuado o registo do reembalamento em impresso próprio (anexo 19), assim como dos medicamentos desperdiçados, por terem caído ou terem sido esmagados pelo aparelho (anexo 20). O

prazo de validade atribuído nunca pode exceder os 6 meses, exceto quando o prazo original for inferior a esse período. A atribuição do lote interno consiste na letra sequencial (consoante o número de reembalagens desse dia), dia, mês e ano. Por exemplo, o lote da primeira reembalagem do dia 16 de fevereiro seria A160218. Os medicamentos reembalados são etiquetados com DCI, dosagem, forma farmacêutica, lote original, lote interno e validade. Após este processo, o farmacêutico responsável pela área procede à validação e liberação dos lotes reembalados.

Também se faz a reetiquetagem daqueles medicamentos que não vêm adaptados para a DDDU, onde se colocam rótulos individuais no verso dos blisters identificados com DCI, dosagem, forma farmacêutica, via de administração, lote e validade.

Durante o meu estágio tive oportunidade de ser operadora, sob a supervisão de uma TSDT, e de conferir e libertar lotes reembalados, juntamente com a farmacêutica responsável.

9. Gases medicinais

Os gases medicinais são considerados medicamento, pelo que todo o seu circuito, em meio hospitalar, deve estar encarregue ao SF ¹⁶.

No HSM existem várias modalidades, como por exemplo, o oxigénio destinado à oxigenoterapia; o dióxido de carbono para auxiliar em algumas cirurgias, como insuflador; o protóxido de azoto para induzir sedação; o azoto líquido, muito utilizado em dermatologia, com vista à remoção de verrugas; o ar medicinal para terapias de ventilação.

Os gases medicinais são distribuídos em cilindros ou em sistemas de canalização. Aquando da receção dos cilindros, estes fazem-se acompanhar por um certificado de análise que atesta a qualidade e conformidade dos mesmos. Os cilindros estão armazenados no exterior da farmácia, devidamente protegidos com uma rede metálica que evita a queda dos mesmos e impede o seu acesso a pessoas não autorizadas. O local é bem ventilado, protegido da luz solar direta, da chuva e da humidade ¹⁷.

Os gases criogénicos são distribuídos a partir de tanques adaptados. A empresa fornecedora possui um sistema de telemetria que, ativa automaticamente o pedido de reabastecimento, quando o nível do reservatório atinge o nível acordado com os SF ¹⁷. Nestes casos, a nota de encomenda só é realizada no final de cada mês, para se verificar quantos metros cúbicos se consumiram.

10. Nutrição

O estado nutricional pode condicionar a evolução da patologia, bem como o sucesso da terapêutica instituída. Assim, é fundamental ponderar um suporte nutricional adequado, como qualquer outro tratamento farmacológico. Sempre que os utentes não conseguem satisfazer as suas necessidades nutricionais através da ingestão de alimentos, recorre-se à nutrição artificial ¹⁸.

Durante o meu estágio foram-me transmitidos mais conhecimentos sobre esta área, nomeadamente sobre nutrição entérica e nutrição parentérica.

Sempre que possível, a via entérica é a preferencial, visto que é a mais fisiológica e sabe-se que a presença de nutrientes no lúmen intestinal mantém o trato gastrointestinal funcional. Para além disso, acarreta menos custos e menos complicações ¹⁸. Este tipo de nutrição implica que, pelo menos uma parte do trato gastrointestinal esteja operacional para garantirmos uma extensão de absorção satisfatória. No HSM existem várias modalidades deste tipo de nutrição, como suplementos líquidos tipo «iogurte», farinhas, suplementos com textura tipo pudim, leites e espessantes. Existem ainda, dietas específicas para determinadas condições. Deram-me o exemplo dos diabéticos, que recebem dietas com frutose ao invés da sacarose, visto que é um açúcar de baixo índice glicémico; doentes com úlceras de pressão onde é útil dar suplementos ricos em arginina e zinco, uma vez que estes ajudam no processo de cicatrização.

A nutrição parentérica consiste na administração de nutrientes por via intravenosa em doentes que não conseguem cobrir as suas necessidades nutricionais com a nutrição entérica ¹⁸. Há um maior risco de infeções porque as bolsas são meios perfeitos para o crescimento microbiano e há uma via de entrada disponível para o nosso organismo, através do cateter.

Explicaram-me que para os clínicos decidirem qual a bolsa a prescrever têm em conta fatores como a quantidade de azoto, volume, valor energético e osmolaridade que, conseqüentemente, influenciam o tipo de veia a selecionar. Para soluções com osmolaridade 800-900 miliosmol/litro a administração é feita numa veia periférica, geralmente a veia braquial, enquanto que as soluções com osmolaridade superior têm de ser administradas numa veia central, como a jugular ou a subclávia ¹⁸.

11. Visitas médicas

No HSM, o farmacêutico integra uma equipa multidisciplinar, composta por médicos, enfermeiros e assistentes sociais, que semanalmente avaliam o diagnóstico, situação clínica, evolução de cada doente, terapêutica instituída e procedimento a seguir.

A intervenção do farmacêutico incide mais sobre a antibioterapia que os doentes estão a fazer, nomeadamente duração do tratamento, dosagem, posologia e transição de via endovenosa para via oral. Para além disso, qualquer dúvida que surja, os restantes profissionais de saúde podem sempre questionar o farmacêutico.

Nem todos os serviços clínicos aderiram a este modelo, como é o caso da cardiologia. Particpei em algumas visitas médicas, e pude verificar que cada serviço tem as suas particularidades. Na visita da medicina A, a equipa vai cama a cama apresentando o caso clínico e no final, reúnem-se todos numa sala onde se volta a discutir cada situação clínica. Na ortopedia, a equipa também avalia doente a doente, mas como a maioria dos internados foram sujeitos a cirurgia, é também importante observar as suturas, para ver se estão a cicatrizar bem e se não há infeção. Neste serviço, a farmacêutica foca-se, também, no cumprimento dos protocolos terapêuticos pré-definidos. Na UAVC, a equipa é mais diversificada. Como se tratam de doentes que, após estes episódios, necessitam de algum tipo de recuperação, dependendo dos danos causados, para além dos participantes já referidos, está presente um responsável dos cuidados continuados, uma terapeuta da fala e uma nutricionista. Apenas se reúnem numa sala e discute-se a situação de cada doente.

12. Farmacocinética

A resposta terapêutica obtida, após a administração de um fármaco, pode ser muito variável de indivíduo para indivíduo. Por este motivo, torna-se fulcral a individualização terapêutica através da monitorização sérica dos fármacos. Esta, tem por objetivo otimizar o tratamento, mantendo a concentração plasmática dentro das concentrações terapêuticas, com o mínimo de toxicidade. Claro que não é relevante fazer isto em todo o tipo de fármacos, mas justifica-se naqueles que têm margem terapêutica estreita ou que apresentam variabilidade cinética¹⁰.

Existe um manual de farmacocinética elaborado pelos SF onde estão preconizados os horários para recolha de amostras, o seguimento da monitorização e os valores de concentração no vale, pico e estado estacionário, tal como representado no anexo 21.

No caso da ULSG, apenas se faz doseamento de gentamicina e vancomicina. O ideal seria fazer o doseamento em todos os doentes que fazem este tipo de antibioterapia, mas tal não se verifica no HSM, visto que só se faz nos doentes que o médico acha relevante.

Tudo se inicia com a requisição por parte do médico para a realização do doseamento. Os enfermeiros procedem à colheita de amostras, que posteriormente seguem para o laboratório. Através do Modulab, o farmacêutico tem acesso aos resultados das análises clínicas, onde retira particularmente os valores de concentração (vale, pico ou no estado estacionário) do fármaco em questão e a creatinina sérica.

No DoxPKS, um programa bastante antigo, mas que tem todas as funcionalidades necessárias, o farmacêutico insere os dados pessoais do doente, sexo, idade, peso, altura, concentração do fármaco e valor da creatinina. No caso da gentamicina, por se tratar de um fármaco concentração-dependente, introduz-se o valor do vale e do pico, já a vancomicina, é tempo-dependente e a concentração no vale é o valor mais relevante.

O programa calcula de imediato a clearance de creatinina, o que é importante no caso de insuficientes renais, visto que tem de se fazer um ajuste de dose nestes doentes (anexo 22).

Faz-se uma comparação entre as concentrações das análises e os intervalos de referência. Se estiverem abaixo, significa que o fármaco está em concentrações subterapêuticas, o que pode levar ao desenvolvimento de resistências microbianas e, portanto, deve-se aumentar a dose ou a frequência de tomas ou ambas. Se os valores forem superiores ao indicado, estamos perante concentrações tóxicas e deve-se diminuir a dose ou aumentar o intervalo de administrações ou ambas.

O programa consegue prever que concentrações iremos obter com diferentes regimes posológicos, pelo que o farmacêutico consegue decidir qual o mais indicado perante a situação clínica do doente. Sempre que possível, deve tentar escolher a menor frequência de tomas possível, por ser mais cómodo para o doente e para o enfermeiro, e ajustar as quantidades para minimizar o desperdício.

Se houver alteração de dose, deve-se fazer novo doseamento nas 48h seguintes. Se não foi necessário fazer ajuste do regime posológico, efetua-se uma nova monitorização sempre que haja alterações significativas do doente ou, após 4 dias no caso da gentamicina e 7 dias no caso da vancomicina.

Por fim, é preenchida uma folha apropriada e individualizada, com toda a informação necessária, que apresento no anexo 22.

Participei na avaliação de alguns doseamentos, e na grande maioria deles, teve de se fazer o ajuste do regime posológico.

13. Farmacovigilância

Não há propriamente um farmacêutico responsável por esta área. Normalmente, cada farmacêutico analisa as suspeitas de reação adversa que recebe dos serviços que está encarregue. No entanto, a maioria das vezes, as notificações ao Infarmed são realizadas por enfermeiros e médicos, visto que são os profissionais de saúde que têm um contacto mais próximo com o doente.

Durante o meu estágio não realizei nem assisti a nenhuma notificação, mas resolvi um caso teórico/prático sobre este tema. Tratava-se de uma situação de sensibilidade cruzada entre dois fármacos. Preenchi, ainda, a folha de notificação de reações adversas, para profissionais de saúde, representada no anexo 24.

14. Comissões Hospitalares

As comissões técnicas compõem órgãos consultivos de cariz técnico-científico, fundamentais para a garantia da qualidade dos serviços prestados aos doentes ¹⁹. Por todo o conhecimento relevante que o farmacêutico possui, justifica-se a sua integração, de cariz obrigatório, na comissão de ética para a saúde (CES) e CFT. Na comissão de controlo de infeção (CCI) é igualmente obrigatória a sua inclusão, mas apenas como membro consultivo.

A CCI tem como missão cumprir as estratégias consignadas no programa de prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antibióticos (PPCIRA). As principais vertentes que compreende são a vigilância epidemiológica, a elaboração e monitorização do cumprimento de normas, recomendações de boas práticas e a formação dos profissionais, de forma a reduzir a taxa de infeções associadas aos cuidados de saúde ^{20,21}.

À CES cabe zelar pela salvaguarda da dignidade e integridade humanas, na prestação de cuidados de saúde, ponderando sempre o código deontológico e declarações e diretrizes internacionais. No âmbito de ensaios clínicos, os membros devem proteger os participantes através do cumprimento dos princípios postulados na Declaração de Helsínquia e Convenção de Oviedo, sendo que a comissão pode até mesmo suspender ou revogar a autorização para a realização de ensaios clínicos na instituição ²². Nesta comissão faz parte a farmacêutica diretora técnica do HNSA.

Não me foi autorizada a participação numa reunião desta comissão, o que é compreensível dada a sensibilidade dos assuntos lá tratados e também para proteção de informação confidencial dos doentes.

A CFT representa o órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os SF. É constituída por seis a dez membros, em paridade entre médicos e farmacêuticos, tendo em conta o volume de medicamentos consumidos pela instituição. A CFT do HSM é composta por 6 elementos, 3 farmacêuticos e 3 médicos. A esta comissão compete pronunciar-se sobre a aquisição de medicamentos não constantes no formulário e sobre a introdução de novos produtos no mesmo; analisar a relação custo-eficácia do medicamento; monitorizar a prescrição médica e, quando necessário, propor alternativas terapêuticas; elaborar em conjunto com os serviços clínicos protocolos terapêuticos; analisar o consumo dos diversos produtos e custos associados a cada serviço ².

Tive o privilégio de poder assistir a uma das reuniões desta comissão, onde destaco alguns dos assuntos discutidos. Foi autorizada a introdução de vários fármacos tais como, o palmitato de paliperidona trimestral (Trevicta[®]); rotigotina, em sistema transdérmico, para a síndrome das pernas inquietas; paracetamol efervescente 1000mg, sendo que, a prescrição deste tem de ser acompanhada por uma justificação clínica obrigatória doente a doente, para evitar desperdícios económicos; e ainda a dispensa gratuita de teriparatida para um doente com insuficiência económica; Por último, foi debatida a problemática que os SF do HSM têm sofrido nos últimos tempos, a rotura de stocks de vários medicamentos, alguns deles imprescindíveis para a prestação de cuidados de saúde.

15. Formação Complementar

Durante o meu estágio tive a sorte de poder participar em duas formações distintas.

Uma foi concebida pela Janssen, acerca do lançamento de uma nova formulação do fármaco paliperidona, usado principalmente em doentes esquizofrénicos. Trata-se de uma formulação que permite uma administração trimestral, o que traz vantagens não só para o doente, porque fica controlado durante mais tempo, mas também para o próprio hospital porque poupa recursos económicos nas idas de profissionais de saúde ao domicílio dos utentes para a administração deste tipo de fármacos.

A segunda teve como foco a gestão da comunicação com o utente. Foi proporcionada pela Novartis, onde inicialmente foram explicadas e avaliadas situações de comunicação que ocorrem com todos nós no dia-a-dia, assim como estratégias de como lidar com o doente. Foram, ainda, realizadas simulações práticas, completamente

possíveis de ocorrer no ambulatório, de forma a melhorar a capacidade de comunicação dos farmacêuticos.

16. Referências bibliográficas

1. Despacho nº1729/2017, de 23 de fevereiro de 2017.
2. Despacho nº2325/2017, de 17 de março de 2017.
3. Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de agosto de 2006 alterado pelo Decreto-Lei nº128/2013, de 5 de setembro de 2013.
4. Portaria nº981/98, de 8 de junho de 1998.
5. Norma Da Direção-Geral Da Saúde 020/2015, de 30 de dezembro de 2014.
6. Norma Da Direção-Geral Da Saúde 014/2015, de 6 de agosto de 2015.
7. Decreto-Lei nº95/2004, de 22 de abril de 2004.
8. Portaria nº594/2004, de 2 de junho de 2004.
9. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Preparação de Citotóxicos; 2013.
10. Farmacêuticos O dos. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar; 1999.
11. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual Da Farmácia Hospitalar.; 2005.
12. Decreto-Lei nº44204, de 22 de fevereiro de 1962.
13. INFARMED. Circular Normativa Nº01/CD/2012, de 30 de novembro de 2012.
14. Decreto-Lei nº13/2009, de 12 de janeiro de 2009.
15. Despacho Conjunto nº1051/2000, de 30 de outubro de 2000.
16. Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de agosto de 2006.
17. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual dos Gases Medicinais; 2012.
18. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Nutrição Artificial; 2004.
19. Decreto-Lei nº188/2003, de 20 de agosto de 2003.
20. Despacho nº2902/2013, de 22 de fevereiro de 2013.
21. INFARMED. Comissão de Controlo de Infecção. Circular Normativa Nº18/DSQC/DSC, de 15 de outubro de 2007.
22. Decreto-Lei nº80/2018, de 15 de outubro.

Capítulo 3 - Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A formação académica de um farmacêutico confere-lhe diferenciação face aos restantes profissionais de saúde que, sempre foi, continua a ser e será a área do medicamento. Por este motivo, a população recorre muitas vezes à farmácia como primeira opção para a resolução de problemas de saúde com sintomas mais ligeiros ou no esclarecimento de dúvidas em certas terapêuticas. Sendo assim, o farmacêutico comunitário ocupa uma posição privilegiada, de contacto próximo com o utente, o que permite contribuir para o uso racional do medicamento, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida saudáveis ¹.

Esta componente foi realizada na Farmácia Modelar (FM), localizada na freguesia do Teixoso, no concelho da Covilhã. O estágio teve início a 19 de março de 2018 e finalizou a 1 de junho de 2018.

2. Caracterização da Farmácia Modelar

Esta farmácia foi fundada em 1948. Situa-se numa zona rural e atualmente serve uma população com cerca de 4500 habitantes, composta na maioria por idosos. Este contexto socioeconómico e cultural define o mercado alvo da FM, verificando-se que a esmagadora maioria dos atendimentos são realizados a utentes registados e assíduos.

Esta farmácia é caracterizada por apostar num quadro de pessoal jovem e altamente qualificado que presta serviços farmacêuticos e aconselhamento personalizado, de excelência, à comunidade.

Está aberta diariamente das 9h às 13h e das 14h30 às 19h30. Aos sábados serve a população das 9h às 13h e aos domingos e feriados das 10h às 13h, cumprindo assim o horário mínimo estabelecido pela legislação de 44 horas semanais ².

2.1 Espaço físico

A farmácia é de pequenas dimensões, mas ainda assim, suficiente e adequada à prestação de serviços com grande qualidade. As áreas mínimas exigidas pelo Decreto-lei nº307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º171/2012, de 1 de agosto são cumpridas ³. É

composta por uma zona de atendimento, armazém, zona de receção de encomendas, escritório, sala de medição de parâmetros bioquímicos, laboratório e instalações sanitárias.

É de notar que está garantido o acesso ao espaço supracitado, a todos os cidadãos, incluindo crianças, idosos e indivíduos portadores de deficiência ^{3,4}.

A zona de atendimento tem 4 balcões, dois deles adaptados a pessoas com cadeira de rodas. Nas montras, estão expostos produtos de dermocosmética, produtos de bebé e mamã, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos ortopédicos, alguns medicamentos de uso veterinário (MUV) não sujeitos a receita médico-veterinária, higiene oral e saúde podológica. Aqui, encontram-se ainda produtos cuja disposição é mudada periodicamente tendo em conta a sazonalidade das afeções mais frequentes, sendo que no Outono e Inverno prevalecem os produtos para gripes e constipações e na Primavera e Verão produtos relacionados com alergias e proteção solar. Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e que são de marca estão guardados perto da zona de atendimento, mas os armários possuem vidros foscos impossibilitando a sua visualização, visto que não é permitida a publicidade a este tipo de medicamentos ⁵.

Este espaço é pormenorizado por uma balança eletrónica, um sistema de medição da pressão arterial e um contentor da VALORMED, destinado à recolha de medicamentos com prazo de validade ultrapassado ou produtos fora de uso, entregues pelo utente, para posterior reciclagem. Existem cadeiras para os utentes poderem aguardar, confortavelmente, pela sua vez.

No exterior, a farmácia é corretamente identificada com uma cruz verde, que se encontra iluminada sempre que a farmácia está de serviço. Está divulgado de forma visível, o nome do diretor técnico (DT), o alvará da farmácia, o horário de funcionamento, as escalas de turnos das farmácias da Covilhã, a informação referente à farmácia de serviço permanente, os contactos telefónicos, os serviços farmacêuticos que se prestam e respetivos preços, assim como a existência de livro de reclamações e a informação acerca da recolha de imagens através de videovigilância. É constituída por uma fachada envidraçada, onde são atualizadas, periodicamente, as montras.

Algo muito apreciado pelos utentes é o facto de esta farmácia possuir um parque de estacionamento, o que facilita o seu acesso.

2.2 Recursos Humanos

São o elo de ligação entre o acesso ao medicamento e o utente. Compete-lhes todo o esclarecimento, indicação e aconselhamento momentos antes do início de um tratamento

farmacológico ou não. Assim, torna-se imprescindível uma seleção ponderada de uma equipa de trabalho para uma farmácia.

Atualmente, a equipa da FM é constituída por 3 farmacêuticos e 2 técnicos de farmácia. Assim, o quatro técnico está de acordo com o Decreto-Lei nº307/2007 de 31 de agosto, que estabelece que a classe farmacêutica deve ser, tendencialmente, maioritária ³.

Os valores que aqui primam são de proatividade, interajuda e respeito pelo outro, gerando um ambiente calmo e descontraído.

O DT assume a responsabilidade por todos os atos farmacêuticos praticados na farmácia. Compete-lhe planear, dirigir e coordenar todas as tarefas inerentes ao desenvolvimento da atividade farmacêutica, garantir a prestação de informações a todos os utentes de modo a promover o uso racional do medicamento e assegurar que todos os produtos dispensados estão em bom estado de conservação ⁶. Na FM, este cargo pertence ao Dr. João Paiva, o qual representou também o meu orientador de estágio, nesta vertente.

Para o desenvolvimento das suas atividades, é fulcral que o farmacêutico se mantenha atualizado e participe em formações continuamente ⁴.

2.3 Sistema informático e videovigilância

A FM selecionou, como suporte à sua prática diária, o *software* informático Sifarma 2000, desenvolvido pela Glintt, programa que é utilizado pela esmagadora maioria das farmácias do nosso país. Este afigura-se uma importante e útil ferramenta de trabalho, fornecendo ao profissional de saúde diversas informações de elevada pertinência.

Para aceder a este sistema informático, cada elemento da equipa técnica possui um código próprio, que é sempre solicitado quando se pretende iniciar a sessão de trabalho. O código permite identificar todas as tarefas realizadas por esse utilizador, no *software*.

Através do uso deste programa é possível realizar e rececionar encomendas, gerir notas de devolução, controlar e atualizar prazos de validade, gerir stocks e fazer a correção dos mesmos, quando necessário, consultar as vendas de cada elemento, fazer o troco durante o ato de compra, consultar o valor de caixa, entre inúmeras outras funções.

É importante destacar que, a nível de atendimento ao público, o sistema apresenta uma panóplia de funções que auxiliam no aconselhamento ao utente, como sendo as indicações terapêuticas, as reações adversas de cada medicamento, o grupo farmacoterapêutico ao qual pertencem, contraindicações, doses, posologias... Para além disso, permite criar fichas de

cliente onde é possível registar patologias, historial terapêutico, parâmetros bioquímicos, e outras observações que possam ser úteis em futuros atendimentos.

A FM dispõe de um sistema de videovigilância, que garante a segurança dos utentes, bem como de todos os recursos humanos e materiais existentes neste local.

2.4 Fontes de informação científica

A presença de documentação científica irrefutável salvaguarda a veracidade e fiabilidade das informações prestadas ao doente.

A legislação estabelece que o farmacêutico deve dispor de fontes de informação sobre medicamentos, tornando a Farmacopeia Portuguesa (em formato papel ou eletrónico) e o Prontuário Terapêutico (PT) como fontes obrigatórias de informação no momento da dispensa^{3,4,7}. A FM, para além desses, possui ainda documentação referente ao “Direito Farmacêutico”, o Formulário Galénico Português (FGP) e literatura diversa relacionada com fitoterapia, boas práticas farmacêuticas e segurança e higiene no trabalho.

Existem algumas fontes de carácter periódico, como a revista “Saúda” da Associação Nacional de Farmácias (ANF), «Farmácia Distribuição», «Farmacêutico News» e «Farmácia Portuguesa».

Todos os computadores do estabelecimento têm acesso à internet o que permite, a qualquer altura, que se façam consultas rápidas e esclarecimento de dúvidas que possam surgir, nomeadamente pela consulta do site do INFARMED.

A FM possui igualmente um Livro de Reclamações, como previsto no Decreto-lei nº 307/2007, de 31 de agosto³.

3. Aprovisionamento

Para um bom funcionamento da farmácia, é crucial uma gestão minuciosa de stocks, de forma a manter o controlo sobre o valor imobilizado em inventário, sem comprometer a satisfação dos pedidos dos utentes.

Neste ramo, a FM opta por ter sempre o menor stock possível e possuir uma elevada rotatividade de todos os produtos existentes na farmácia, libertando ativos financeiros.

Realizei os processos de receção de encomendas, armazenamento e controlo de prazos de validade, que foram transversais a todo o meu estágio, mas mais prevalentes no início deste. Tal permitiu-me ter a perceção de todo um trabalho que é realizado no *backoffice*, que é tão importante como estar no atendimento ao público. Foi útil também para rever alguns

conhecimentos teóricos sobre medicamentos, relacionar princípios ativos aos respectivos nomes de marca, assim como saber a localização dos produtos.

3.1 Seleção dos fornecedores e submissão de encomendas

A FM trabalha sobretudo com 3 armazenistas: Plural (principal fornecedor), OCP Portugal e Alliance Healthcare. Estes efetuam, diariamente, entregas à farmácia.

A grande maioria das encomendas é realizada de forma integrada pelo programa SIFARMA, as quais se designam por encomendas diárias. São realizadas, normalmente, no final da manhã e no final do dia de trabalho, com o intuito de repor os stocks dos medicamentos dispensados. Na inserção de um novo produto no sistema, é definido um stock mínimo e máximo para o mesmo, considerando os movimentos desse produto e os custos associados. Os stocks são continuamente monitorizados e adequados ao consumo real. O SIFARMA elabora automaticamente uma «proposta de encomenda», de todos os produtos cujo stock está abaixo ou igual ao stock mínimo, com o número de unidades necessárias para perfazer o stock máximo. Ainda assim, esta “proposta de encomenda” requer a análise e aprovação pelo gestor da farmácia ou por um farmacêutico, uma vez que esses valores não são vinculativos e a pessoa em questão pode adequar a encomenda. No final, a ordem de aquisição é enviada, eletronicamente, ao distribuidor selecionado.

Pontualmente, ao longo do dia, são geradas encomendas instantâneas que representam produtos urgentes, ou que não fazem parte do stock normal da farmácia. São realizadas diretamente pelo operador no balcão de atendimento e, geralmente, são entregues juntamente com os pedidos diários, de forma a facilitar o processo de distribuição por parte dos fornecedores.

Para além dos métodos acima referidos, podem-se fazer encomendas diretamente aos laboratórios ou fabricantes, normalmente por intermédio de um delegado de informação médica. Durante o meu estágio, assisti à visita de vários destes elementos à farmácia, que apresentavam os seus produtos e realizavam propostas ao gestor da farmácia. Este tipo de encomendas é efetuado com uma periodicidade maior e são aproveitadas para comprar grandes quantidades de produtos, visto que se obtêm mais vantagens financeiras. Outra forma de realizar encomendas, embora utilizada muito raramente, é através da via telefónica. Nestas duas alternativas, a encomenda não é registada diretamente no SIFARMA, pelo que, tem de ser criada manualmente no programa antes de se proceder à sua receção, com vista à criação de um código interno.

Por último, é importante realçar a existência de um canal excecional de aquisição, a via verde. Este projeto abrange medicamentos que estão rateados, mas que são fulcrais para a

manutenção do estado de saúde do utente. Tal justifica a necessidade de uma gestão minuciosa da sua distribuição, garantindo que nenhum utente fique sem a sua terapêutica ⁸. A via verde pode ser ativada quando a farmácia não tem stock do medicamento pretendido e tem de estar sempre associada a uma receita médica válida ⁸. A entrega é realizada pelo circuito normal de distribuição. Assisti diversas vezes a este processo; a título de exemplo existem neste programa o Lovenox® e Spiriva®.

Tendo em conta as várias formas de realizar uma encomenda, é de extrema importância a escolha de um fornecedor que seja adequado às necessidades da farmácia. Os critérios de seleção baseiam-se no tipo de produto em questão, na rapidez e frequência das entregas, facilidade de devolução, bonificações e, obviamente, nos custos associados.

3.2 Receção de encomendas

As encomendas, uma vez entregues na farmácia, são encaminhadas para a área de aprovisionamento onde um colaborador se responsabiliza por dar entrada. Fazem-se acompanhar de uma fatura ou guia de remessa em duplicado, na qual são discriminados todos os produtos que constam na encomenda, assim como a sua quantidade, descontos, bonificações e preço. Na FM, não há um colaborador responsável pela receção, assistindo-se à rotatividade entre os colegas.

Esta tarefa é realizada recorrendo a uma das funcionalidades do SIFARMA 2000, que permite um registo seguro de todos os movimentos efetuados. No separador «receção de encomendas» procede-se à seleção da encomenda respetiva, mediante uma referência numérica identificativa que figura na fatura ou guia de remessa. Para cada receção é necessário colocar o número de guia de transporte e custo total da compra, após o que se segue a leitura de cada produto, de forma ótica ou manual.

Os produtos de frio vêm isolados em caixas adequadas à sua conservação e o seu armazenamento no frigorífico deve ser priorizado.

À medida que são rececionados os produtos analisa-se o prazo de validade (registar sempre o mais curto), o preço de venda ao público (PVP), preço de venda à farmácia (PVF), a integridade da embalagem, se a quantidade recebida é igual à encomendada, se existem bonificações ou descontos associados e se o preço requer marcação na caixa.

No final, o total líquido faturado tem de ser idêntico ao indicado pelo programa, garantindo que os preços inseridos estão corretos. Posteriormente, transferem-se os artigos não entregues para o fornecedor preferencial, que neste caso é a Plural, de forma a poderem ser incluídos pelo gestor da farmácia na próxima encomenda diária.

Como procedimento interno, a pessoa que está a executar esta função vai separando os produtos em 4 cestos, consoante o local onde estes devem ser armazenados. Os medicamentos psicotrópicos, dada a sua condição legal, são arrumados assim que possível num armário a eles destinado.

3.2.1 Marcação de preços

O PVP varia consoante o tipo de produto em questão. No caso de MSRM, o PVP já está previamente estipulado, segundo as margens legais, e vem impresso na embalagem- preço impresso na caixa (PIC) - e discriminado na fatura. O INFARMED é a entidade competente que regula os preços dos medicamentos comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) ^{5,9}.

No que concerne aos MNSRM e demais produtos de saúde, o PVP é calculado por cada farmácia, tendo em conta o tipo de produto, o preço de custo, o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) aplicado, 6% ou 23% e a margem de lucro. Esta é uma atividade transversal à receção de encomendas, visto que são impressas etiquetas com os respetivos preços para posterior colagem nas embalagens, à medida que estes produtos vão surgindo.

Durante o estágio identifiquei alguns produtos enviados pelos armazenistas que não cumpriam o critério correto de PIC, e foram alvo de devolução.

3.2.2 Receção de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos e benzodiazepinas

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) são substâncias com inúmeras aplicações na saúde, mas estão normalmente associadas ao uso ilícito ou tráfico de drogas, para além de poderem causar dependência física e psíquica, com o seu uso prolongado. Assim, o INFARMED exige um controlo específico de todas as benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos adquiridos pela farmácia, de forma a evitar as situações supramencionadas ^{4,10}.

No âmbito de encomendas da farmácia, o fornecedor envia, mensalmente, um documento de requisição em duplicado, no qual constam todos os medicamentos pertencentes a estas classes, comprados pela farmácia. Ambos os documentos de requisição são rubricados e carimbados pelo DT sendo que, o duplicado é reenviado ao fornecedor como comprovativo da receção do produto e o original é arquivado na farmácia por um período não inferior a três anos ¹¹.

3.2.3 Receção de matérias-primas e reagentes

No que respeita a estes produtos, têm de se fazer acompanhar por um boletim de análise, onde estão contempladas as especificações exigidas, de forma a poderem ser utilizados na preparação de manipulados ¹². Os boletins são arquivados na FM, seguindo uma cópia do boletim para o cliente no caso de haver uma dispensa direta do produto, sem manipulação.

3.3 Devoluções

As notas de devoluções podem ser elaboradas por diversos motivos, entre os quais produtos com prazo de validade curto, erros nos pedidos, embalagens danificadas, recolha de produtos do mercado por ordem do INFARMED ou por iniciativa dos fabricantes ou distribuidores, entre outros.

Na área de gestão de devoluções do SIFARMA 2000 é necessário indicar qual o fornecedor a que se destina a devolução, qual o produto, respetivo preço e lote e o motivo da devolução. No final, é emitida uma nota de devolução em triplicado, e cada exemplar é assinado e carimbado pelo farmacêutico que executou esta tarefa. As duas primeiras vias são enviadas para o fornecedor com o produto e a terceira via é arquivada na farmácia.

A regularização das devoluções pode ter 3 resultados possíveis. O pior cenário é o fornecedor recusar e reenviar o produto para a farmácia, que posteriormente tem que ser retirado do stock - processo intitulado de quebra de stock. No entanto, o armazenista pode aceitar a devolução atribuindo uma nota de crédito ou trocando por outro produto.

Os medicamentos ou outros produtos que aguardam devolução para o fornecedor encontram-se separados dos restantes e estão devidamente identificados ¹³.

Mais uma vez realço a importância de uma boa gestão da farmácia, visto que a maioria destas situações resultam em perdas monetárias para o estabelecimento, devendo evitar-se que um produto tenha um motivo para ser devolvido.

4. Armazenamento

Após a receção de encomendas dá-se início à arrumação de todos os produtos de saúde. São separados por forma farmacêutica, nomeadamente, soluções, pós, ampolas, pomadas/cremes/géis, supositórios, colírios, entre outros. Os comprimidos e cápsulas estão ainda subdivididos em medicamentos de marca e genéricos e MSRM e MNSRM. Existem ainda armários destinados à arrumação de determinados produtos, como os produtos de uso vaginal,

dispositivos de inalação, produtos de higiene oral, produtos de utilização sazonal, dermocosmética, ortopedia, etc.

Os MEP estão armazenados no armário que existe na sala de medição de parâmetros bioquímicos, cuja entrada é proibida a pessoas estranhas ao serviço, salvo se acompanhadas por farmacêutico, garantido a segurança e controlo destes produtos.

As matérias-primas são arrumadas nos armários presentes no laboratório.

Em qualquer uma das «secções» os produtos são armazenados por ordem alfabética e regem-se pelo princípio do *FEFO* - *first expire, first out* - dispondo os medicamentos de tal forma que os produtos que tenham menor validade são vendidos em primeiro lugar.

4.1 Controlo de temperatura e humidade

Tal como referido no Manual de Boas Práticas em farmácia comunitária, as farmácias têm de assegurar que as condições de temperatura e humidade cumprem as exigências definidas para cada produto ⁴.

Como auxiliar deste controlo usam-se termohigrómetros que, como o nome indica, monitorizam a temperatura e a percentagem de humidade presente no local. Na FM estão localizados nas zonas de armazém e no frigorífico. Estes registos são realizados semanalmente.

De acordo com os requisitos legais, a temperatura da zona do armazém deve estar compreendida entre os 15 e os 25°C e a percentagem de humidade ser inferior a 55%, podendo, eventualmente, ser aceite um valor de 75% ¹⁴. No frigorífico a temperatura deve oscilar entre os 2° e 8°C ¹⁴. São impressos semanalmente os gráficos correspondentes e arquivados em dossier próprio para o efeito. Sempre que existam desvios aos intervalos referidos as causas devem ser identificadas.

Esta foi uma função que me foi distribuída desde o início do meu estágio e que realizei até ao fim do mesmo. Os valores eram revistos pelo DT ou pela Farmacêutica Substituta.

4.2 Controlo de prazos de validade e de stocks

É uma atividade fulcral para que sejam possíveis a garantia de um serviço de qualidade e a salvaguarda da saúde e segurança dos utentes.

Mensalmente, através do Sifarma 2000, é impressa uma listagem de todos os medicamentos e produtos de saúde, cujo prazo de validade teórico irá expirar nos dois meses seguintes. Para cada artigo, verifica-se o stock e a data de validade, atualizando-os, sempre que necessário.

Se se confirmarem produtos cujo prazo de validade irá acabar no período de 2 meses, estes são colocados em local próprio, devidamente identificados. Os produtos com 3 meses ou menos de validade são identificados, de forma a serem escoados assim que possível.

Os colaboradores são alertados para priorizarem a venda daqueles produtos, desde que, a duração da terapêutica não ultrapasse o prazo de validade dos mesmos. Quando não existe esta possibilidade, os produtos têm de ser devolvidos ao fornecedor. No caso de produtos cuja utilização pode não ser contínua, como por exemplo os dermocosméticos, são devolvidos como produtos com validade curta, ou colocados de parte para seguirem como estando fora de prazo, não comprometendo a imagem da farmácia perante o utente.

É também realizado um inventário, semestralmente, para averiguar se os stocks indicados no programa informático correspondem aos stocks reais. Por vezes há erros, e têm de se corrigir esses valores e calcular os prejuízos e imparidades.

Durante o estágio tive oportunidade de realizar as duas tarefas. Apercebi-me que é muito moroso, mas que, efetivamente, é algo imprescindível para um bom funcionamento de uma farmácia.

5. Dispensa de medicamentos

O farmacêutico, dentro das suas responsabilidades, desempenha um papel ativo no que concerne ao uso racional do medicamento e transmissão de toda a informação necessária quanto ao uso correto e adequado dos mesmos ⁵. O objetivo final é sempre aumentar o sucesso da terapêutica, maximizar a adesão e diminuir eventuais efeitos secundários.

Neste âmbito, o farmacêutico pode ceder medicamentos, suplementos alimentares ou dispositivos médicos aos utentes mediante uma prescrição médica ou em regime de automedicação ⁴.

5.1 Receita médica

Atualmente, o receituário contempla 3 modelos diferentes de prescrição médica, com os quais o farmacêutico tem de estar familiarizado. Assim, destaco:

-Receitas manuais - apresentam-se como uma fração muito diminuta do total de receitas faturadas e com tendência ao seu desaparecimento em detrimento das novas tecnologias. O processamento é manual pelo que o risco de erros associados é muito superior. Estas receitas obrigam a uma atenção redobrada e a, pelo menos, dupla verificação por parte de outro colaborador.

Antes de ser efetuada a dispensa, o farmacêutico tem de verificar o correto preenchimento dos campos: a identificação do médico prescriptor, a aposição da respetiva vinheta, data, assinatura e, caso se aplique, o local de prescrição, entidade financeira responsável, marcação da exceção que justifica a prescrição manual, dados do utente (nome e número de utente do SNS), plano de comparticipação, identificação correta dos medicamentos prescritos ¹⁵. Deverá verificar a ausência de palavras ou números rasurados e, se existirem, estarem justificados pelo prescriptor mediante assinatura. Por vezes, a interpretação da medicação prescrita ainda continua a ser um problema devido à letra pouco legível dos médicos. Assisti, algumas vezes, a «reuniões» dos colaboradores para tentarem decifrar o que realmente estava prescrito.

-Receitas eletrónicas materializadas - o processamento pode ser efetuado quer por via manual quer por via informática. Quando os códigos associados à receita não estão disponíveis, têm de se introduzir os medicamentos por via manual. De realçar que, nesta situação, as receitas são tratadas como se fossem puramente manuais. Na via informática faz-se a leitura ótica dos códigos impressos na receita, incluindo toda a medicação prescrita.

- Receitas eletrónicas desmaterializadas - revela-se o modelo de prescrição mais frequente na atualidade, em virtude do despacho nº 2935-B/2016 de 25 de fevereiro, que tornou obrigatória a prescrição exclusiva em receita eletrónica desmaterializada no SNS ¹⁶. Compreende uma guia de tratamento que pode ser impressa, enviada por correio eletrónico ou por *short message service* (SMS).

Durante o período de estágio, tive oportunidade de analisar os 3 modelos de prescrição médica, tornando-me capaz de saber atuar em qualquer uma das situações. Saliento que os avanços tecnológicos são uma mais valia para todo o processo visto que, através da leitura dos códigos de barras, permitem a confirmação de que o que estamos a dispensar corresponde ao que está prescrito, minimizando os erros de dispensa e cedência de medicamentos. No entanto, devemos ter sempre em mente o modo de atuação da forma tradicional, para conseguirmos dar resposta em casos concretos, como é o caso de falência informática.

5.2 Planos de participação

Os planos de participação permitem que uma percentagem do preço dos medicamentos seja suportada por um organismo específico. Essa percentagem pode variar consoante a entidade e o medicamento em questão. Sendo assim, o preço que é comportado pelo utente corresponde à diferença entre o PVP e o valor da participação.

É de grande importância que todos os colaboradores tenham um conhecimento detalhado dos planos mais comumente utilizados, principalmente em situações com receitas manuais, visto que pode ser o próprio operador a aplicar o plano no sistema informático.

Durante todo o meu estágio, e já na fase de atendimento, apercebi-me que os planos que aparecem com mais frequência na FM são:

- Plano 01 (SNS): regime normal de participação por parte do SNS;
- Plano 45 (SNS-Diplomas): participação por parte do SNS associada a um despacho e/ou portaria;
- Plano 46: referente a migrantes ou instituições;
- Plano 48 (SNS-Pensionistas): plano associado a utentes reformados/pensionistas;
- Plano 49 (SNS-Pensionistas-Diplomas): conversão do Plano 48, perante uma situação de existência de Despacho e/ou Portaria associada;
- Plano 99: aplicado a todas as receitas inseridas eletronicamente, sem erros associados.

Para além dos planos supramencionados, os utentes podem beneficiar de outros regimes de participação associados à entidade principal. Realço o plano de utentes do SNS, pensionistas do Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria dos Lanifícios, o qual me arrisco afirmar ser, de todos, o mais frequente da FM, dadas as características da população do Teixoso. Para que os utentes possam usufruir deste plano, os médicos prescritores têm de associar às respetivas receitas a portaria nº287/2016 de 10 de novembro¹⁷.

Existem ainda outros que complementam o plano de participação do organismo principal, como por exemplo os Serviços de Assistência Médico Social (SAMS), seguradoras de saúde (MEDICARE), SAVIDA (trabalhadores e familiares EDP), entre outros. Destaco que o utente deve apresentar o cartão identificativo que comprova que o mesmo usufrui do regime de complementaridade, para que os dados se insiram no SIFARMA.

Nestes casos, quando os utentes se fazem acompanhar de receitas materializadas, o farmacêutico deve assegurar a fotocópia da receita original e no verso de cada uma a

impressão de toda a medicação que foi cedida, com subsequente assinatura por parte do utente. Posteriormente, esses documentos são arquivados e, mensalmente são enviados aos organismos correspondentes: a receita original é enviada ao organismo principal e a fotocópia enviada para a entidade de complementaridade.

Quando se tratam de receitas desmaterializadas, o SIFARMA já está formatado para emitir um talão comprovativo da medicação dispensada. Este é igualmente assinado pelo utente e remetido ao organismo de complementaridade associado.

5.3 Dispensa de estupefacientes e psicotrópicos

A dispensa de MEP requer uma atenção especial devido ao potencial uso abusivo inerente a estas moléculas.

Nas receitas materializadas, os MEP têm de ser prescritos isoladamente, ou seja, a receita médica não pode incluir outros medicamentos.

Note-se que o próprio SIFARMA está programado para que haja um controlo mais rigoroso nestas situações. Aquando da dispensa destes medicamentos é exigido o preenchimento de dados obrigatórios referentes ao utente e/ou adquirente, como o nome, morada, data de nascimento, número e data de validade do cartão de cidadão/carta de condução/passaporte, número da prescrição, identificação da farmácia, do medicamento e quantidade e data.

Seguidamente, é impresso um talão com o registo da dispensa de MEP, que é assinado pelo farmacêutico responsável da dispensa e arquivado num dossier apropriado para o efeito. O registo de saídas de MEP é enviado, até ao dia 8 de cada mês, ao INFARMED, pela via informática, e imprime-se o mesmo para manter em arquivo na farmácia, durante um período não inferior a três anos. Se existirem receitas manuais contendo estes medicamentos, também se envia uma cópia delas ¹⁸.

Anualmente, é igualmente remetido ao INFARMED um balanço de saídas e entradas de benzodiazepinas ¹⁸.

Durante o meu estágio fui alertada para os riscos destas terapêuticas, cuidados a ter na sua cedência e tive oportunidade de os dispensar no atendimento ao público, acompanhada por um farmacêutico.

5.4 Dispensa medicamentos não sujeitos a receita médica

A automedicação é considerada uma prática integrante do sistema de saúde. Esta refere-se à utilização de MNSRM por iniciativa própria, com a finalidade de aliviar sintomas passageiros de afeções menores de saúde ^{4,19}. Com vista a uniformizar as regras da sua utilização foi elaborada uma lista com as situações passíveis de automedicação, descrita no anexo 25.

Esta é uma prática em constante crescimento, mas que, quando é feita sem indicação farmacêutica ou por outro profissional de saúde competente, pode tornar-se num problema de saúde. Com o acesso à informação acerca dos MNSRM através de publicidade nos *media*, internet, experiência anterior com sucesso e conselhos de familiares e amigos, o utente tende a autodiagnosticar-se, ficando com uma noção adulterada de benefícios e riscos do medicamento. Todos estes fatores podem desencadear uma banalização do uso do medicamento. Assim, torna-se imperativo que o farmacêutico oriente o utente numa tomada de decisão correta que se traduza na melhor forma de promover a sua saúde ⁴.

Fui instruída, logo desde o início do estágio, para tentar sempre recolher informações junto do utente sobre a sintomatologia e início da mesma, medidas já instituídas, patologias concomitantes e terapêutica seguida. Dispensei várias vezes MNSRM e, para além de informar acerca da posologia e duração do tratamento, procurei também indicar medidas não farmacológicas e alertar para a importância de consultar um médico, em caso de persistência dos sintomas.

No que toca a situações mais recorrentes, na FM, destacam-se odinofagias, constipação, tosse, congestão nasal, rinorreia, obstipação, dores musculares, insónias, alergias e infeções fúngicas.

5.5 Preparação e dispensa de medicamentos para os lares de idosos

A FM é responsável por dispensar a medicação a 2 lares de idosos, localizados na região. Geralmente, as requisições são enviadas, periodicamente, para o correio eletrónico da farmácia e depois preparadas pelos colaboradores. Cada caixa de medicamento é identificada com o nome do utente que, por norma, previamente informa qual o medicamento que pretende, e as respetivas faturas são emitidas.

6. Dispensa de outros produtos de saúde

Como é de conhecimento geral, as alterações económicas e estratégicas operadas nos últimos anos no setor farmacêutico obrigaram a grandes mudanças na forma como as farmácias gerem o seu negócio. Para manter a rentabilidade, houve necessidade de se explorarem mais intensamente outras áreas de negócio, tais como a dermocosmética, a veterinária e os suplementos alimentares.

Em todas as temáticas foi-me concedida formação, respeitante aos medicamentos mais frequentemente solicitados na FM, principais indicações terapêuticas, esquemas posológicos e cuidados especiais de utilização.

A dermocosmética é uma aposta cada vez mais frequente porque vivemos numa sociedade que sofre muita influência de padrões de imagem. No contexto cultural onde estagiei, como se trata de uma população mais envelhecida, estes produtos não são tão procurados como se desejaria. Assim, não se justifica trabalhar várias marcas e a FM limita-se às gamas Àvene, Vichy, Uriage e La Roche Posay. Tem em stock alguns produtos de outras marcas, para suprir situações específicas ou clientes assíduos.

A presença de produtos veterinários no âmbito de uma farmácia comunitária é extremamente importante, tendo em conta que a sua requisição é relativamente frequente ao longo do ano. Considerando o período em que decorreu o meu estágio, os produtos mais vendidos foram os desparasitantes, tanto de uso externo como interno, os anticoncecionais e as vacinas para a mixomatose e para a febre hemorrágica, nos coelhos.

Os suplementos alimentares contemplam variadas opções para as diferentes afeções de saúde ou deficiências alimentares que conhecemos. No momento da escolha de um suplemento, o farmacêutico deve ter em consideração os estudos científicos existentes que comprovam a eficácia e segurança do mesmo, assim como a disponibilidade para o consumidor comprar. Na FM, os suplementos eram solicitados principalmente para minimizar a fadiga muscular e/ou psíquica, melhorar o funcionamento articular e controlar insónias temporárias. Um outro caso que ocorria com alguma frequência, na maioria das vezes por indicação farmacêutica, era a dispensa de levedura de arroz vermelho; surgia o aconselhamento quando o teste ao colesterol total era realizado na FM e estava algo acima do limite estipulado. Outro grupo de suplementos que, apesar de serem aconselhados, nem sempre eram aceites pelos utentes, foram as leveduras para reposição da flora intestinal.

Mais uma vez reforço a ampla gama de conhecimentos que o farmacêutico tem de possuir para que possa aconselhar de forma correta em situações tão distintas como as descritas acima.

7. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia

A FM coloca à disposição dos seus utentes uma grande variedade de testes de natureza bioquímica e antropométrica (glicemia capilar, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), os quais tive oportunidade de realizar diversas vezes.

As medições permitem um seguimento farmacoterapêutico, mas também a deteção precoce de determinadas patologias, tornando-se por isso uma grande responsabilidade inerente à profissão farmacêutica.

A medição dos parâmetros bioquímicos é efetuada num gabinete de atendimento personalizado, garantindo um ambiente calmo e profissional, onde estão reunidas todas as condições de privacidade. A cada utente é fornecido um cartão da farmácia onde são registados os diferentes valores pertencentes a cada teste realizado. Este deve ser sempre solicitado pelo farmacêutico, no início do atendimento, por forma a acompanhar o seu historial.

A medição da pressão arterial revelou ser o serviço mais requisitado, não fosse a hipertensão uma das doenças cardiovasculares mais comuns no nosso país, especialmente nos idosos. Antes de iniciar este procedimento, é necessário inquirir o utente sobre a prática de exercício físico, ingestão de café, fumar, stress, entre outros. Para além disso, deve pedir-se ao sujeito que repouse durante, pelo menos, cinco minutos, antes da medição, algo nem sempre exequível por parte do utente.

A avaliação do peso, altura e IMC é feita numa máquina automática existente na farmácia. Muitas vezes os farmacêuticos abordavam, ou eram abordados pelos utentes, para que fossem prestadas algumas dicas para melhorar os parâmetros antropométricos.

Fiz um aconselhamento personalizado com base nos resultados obtidos em cada teste, sugeri medidas não farmacológicas nomeadamente no que concerne à alimentação e exercício físico, adaptado a cada utente e alertei para os riscos decorrentes da não adesão à terapêutica destinada ao controlo de doenças crónicas.

Outro serviço prestado na FM, é a presença mensal de um audioprotesista, cujo objetivo se centra na prevenção, correção e reabilitação das deficiências da função auditiva.

8. Preparação de medicamentos

8.1 Medicamentos manipulados

Outrora, representava uma atividade chave realizada numa farmácia comunitária, mas que atualmente está praticamente anulada, devido à grande capacidade de resposta, por parte da indústria farmacêutica, às necessidades de tratamento dos utentes, no que respeita às especialidades farmacêuticas, nas suas diversas dosagens e formulações.

Um medicamento manipulado é definido como qualquer «fórmula magistral ou preparado officinal preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico»²⁰. O objetivo de manipular continua a ser o de individualizar a terapêutica do utente, adaptando-a às suas características fisiopatológicas¹⁴.

As boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina estão descritas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho²⁰.

Ainda assim, tive oportunidade de assistir à preparação de 2 manipulados: uma pomada de vaselina salicilada a 5%, para um utente com psoríase; e uma solução de álcool a 70° boricado à saturação, destinada a um utente com uma infeção no ouvido. Após término da preparação, o produto é devidamente acondicionado e rotulado.

8.2 Preparações extemporâneas

Correspondem, geralmente, a pós para suspensão oral. São preparadas no ato da dispensa, mediante adição de água purificada, devido ao carácter instável de algumas moléculas. Nestas situações devem cumprir-se as diretrizes do fornecedor, sendo que, normalmente, procede-se da seguinte maneira: lavar bem as mãos; agitar bem o frasco para soltar o pó das paredes e do fundo do frasco; adicionar cerca de 2/3 do volume total de água purificada; agitar vigorosamente; completar com água purificada até à linha de referência e agitar novamente, até obtenção de uma mistura homogénea.

No final, deve alertar-se o utente para o prazo de validade após reconstituição e para as condições de conservação, assim como, instruí-lo a agitar a preparação antes de a usar, uma vez que se trata de uma suspensão e só assim se garante uma distribuição uniforme do princípio ativo.

9. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

9.1 Atendimento ao público

O atendimento ao público representa uma das atividades de maior relevância num contexto de uma farmácia comunitária. Uma política de atendimento profissional, personalizada, próxima do utente e que satisfaça as suas necessidades é a base de sucesso de uma farmácia. A profissão farmacêutica rege-se por um código deontológico aliado a um manual de boas práticas, que definem que a principal responsabilidade é para com o utente, devendo o farmacêutico pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus próprios interesses pessoais ou comerciais, possibilitando que a população usufrua de cuidados de saúde com qualidade, eficazes e seguros ²¹.

Para além de todos os conhecimentos técnico-científicos de que o farmacêutico tem de estar dotado, o contacto com o público exige uma grande capacidade comunicativa, não só para tentar fidelizar o utente à farmácia, mas para que este fique totalmente esclarecido acerca da sua terapêutica e, no final, se gere uma relação profissional, baseada na confiança. O atendimento tem de ser personalizado, adaptando todo um discurso e postura a cada indivíduo, por forma a satisfazer as necessidades reais do utente. De notar que a informação transmitida oralmente deve ser complementada com informação escrita, nomeadamente através da inserção da posologia na embalagem do medicamento. Para os clientes mais exigentes, o farmacêutico pode ainda disponibilizar informação através de correio eletrónico ou outros documentos.

Devo referir que o atendimento ao público foi por mim iniciado sensivelmente um mês após o início do estágio em questão. Previamente, decorreu um período de preparação, caracterizado por uma observação criteriosa do modo de atuação e metodologias adotadas por cada elemento da equipa, de forma a que eu adquirisse os conhecimentos necessários e fosse criando os meus próprios métodos de trabalho.

A nível pessoal, devo confessar que esta foi das tarefas mais apreciadas por ser muito desafiante. Diariamente aparecem casos novos que nos obrigam a fomentar os nossos conhecimentos e estarmos em constante aprendizagem. Por outro lado, tive de aprender a lidar com diferentes tipos de pessoas, o que nem sempre é fácil, mas tentando que o utente saia da farmácia satisfeito com o nosso trabalho.

9.2 Valormed

A FM integra o programa VALORMED, um projeto de sensibilização da população para a recolha de embalagens e medicamentos que já não usem/precisem ou que estejam fora de

validade, quer sejam de uso humano ou veterinário. Esses resíduos são colocados num contentor apropriado, com a garantia de uma recolha e destruição em segurança ²².

Pude constatar que os utentes desta região estão bastante sensibilizados com esta temática visto que, diariamente, observava pessoas a participar ativamente neste programa.

Uma vez cheio, o contentor de recolha é fechado e selado, registando-se numa folha que acompanha o mesmo, o peso, o código da farmácia e a assinatura do responsável pela tarefa. De seguida, a recolha dos contentores é assegurada pelos distribuidores grossistas, aproveitando o circuito de distribuição de medicamentos. No caso da FM, a maioria dos transportes era garantida pela Plural - Cooperativa Farmacêutica.

10. Gestão da farmácia

Nos dias que correm, a gestão de uma farmácia é o ponto-chave para um bom desempenho. Não obstante, existem várias áreas, para além da financeira, que se devem gerir de forma criteriosa para que no final, os resultados sejam positivos.

Na gestão financeira o objetivo é manter um lucro sustentado. Para isso é necessário balançar muito bem os investimentos porque rapidamente uma farmácia pode enfrentar sérias dificuldades e, numa situação limite, tornar-se insolvente. Existem diversos fatores a ter em consideração, dos quais enumero: os pagamentos aos fornecedores devem ser feitos com a menor periodicidade possível (geralmente os descontos atribuídos são superiores), negociar com a indústria por forma a obter mais bonificações e/ou condições, tentar que as margens de venda sejam elevadas, diminuir o crédito aos clientes, aumentar a rotação de stocks e aproveitar o espaço de montra da farmácia para maximizar o lucro e negociar com as marcas, eliminar desperdícios tais como devoluções por prazo de validade ultrapassado, gastos injustificados de consumíveis, entre outros.

Relativamente aos recursos humanos, inicialmente, a empresa tem de identificar as necessidades reais de colaboradores. É do interesse do gestor evitar contratar pessoas com o mesmo perfil e interesses porque o ideal é tirar partido dos pontos fortes de cada um, abrangendo o maior número de áreas possíveis. Para além disso, é igualmente importante que saibamos como motivar as pessoas através das diversas ferramentas existentes: aumentos salariais, prémios, oferta formativa, novas responsabilidades, dias de férias ou folgas. Devemos também direcioná-las para os pontos de interesse e conseguir gerir conflitos interpessoais entre os colaboradores.

O marketing deve ser visto como uma forma de valorizar a empresa e não como uma despesa. Primariamente temos de definir os objetivos, recursos a alocar no marketing assim como

definir o plano de ação. No final, é fulcral analisar os resultados, através de indicadores, para termos a perceção se o trabalho realizado foi realmente vantajoso ou não. As ações de marketing são de maior importância para a marca Farmácia, sendo realizadas continuamente pela ANF em diversas plataformas (internet, televisão, rádio). O marketing de cada farmácia individualmente define-a, passando uma imagem ao utente que se torna na definição do estabelecimento em causa. Podemos subdividir o marketing na farmácia em 3 secções: marketing dentro da farmácia realizado pelas marcas, coadjuvado pelas montras e pelo aconselhamento farmacêutico; imagem que a farmácia passa para a comunidade envolvente, reforçada por campanhas de saúde e promocionais que podem ser dirigidas a públicos alvo ou à população em geral; e o marketing que cada colaborador da farmácia realiza, ao efetuar um atendimento a um cliente, satisfazendo as suas necessidades e tornando o momento na farmácia como algo positivo e a repetir.

A gestão de clientes é extremamente importante porque são eles que mantêm o negócio em funcionamento. Podemos dividi-los em 2 grupos. O primeiro trata-se de clientes que estão apenas de passagem na farmácia, onde podemos tirar partido de compras por impulso, alcançando valores de venda elevados. Por outro lado, temos os clientes fidelizados ou clientes mais idosos, que requerem um atendimento mais atencioso e, apesar do fluxo monetário ser lento, é sustentado. Em ambos os casos devemos sempre procurar compreender a psicologia do cliente para vender mais e melhor e precavermo-nos de determinadas situações.

Esta secção foi-me explicada pelo DT da farmácia, que fez questão de reforçar a ideia de que uma farmácia sem uma boa gestão, dá prejuízo. Realizei um exercício teórico, onde eu fui colocada na posição de gestora e tinha de tomar decisões em prol da farmácia.

11. Conferência e faturação do receituário dispensado

Sendo que a maioria dos medicamentos são comparticipados, a conferência e envio mensal do receituário dispensado torna-se crucial numa gestão de qualidade. O objetivo é que as farmácias sejam totalmente reembolsadas do valor das comparticipações feitas ao longo do mês.

As receitas manuais e eletrónicas em papel são arquivadas na farmácia, pelo que é necessário a sua conferência e organização por organismo correspondente, antes de se enviarem as mesmas para as autoridades competentes. No final de cada mês, verifica-se se o organismo da receita corresponde ao organismo em que foi faturada, a existência da assinatura do médico prescritor, local de prescrição, o número do utente, data de prescrição e respetiva validade, se os medicamentos prescritos correspondem aos medicamentos dispensados, a assinatura do doente e de quem fez a dispensa, e se está presente a justificação (no caso de alguma receita

ser puramente manual). Cada receita conferida é carimbada pelo farmacêutico que está a executar a tarefa.

Os procedimentos supramencionados não são aplicados no âmbito da nova metodologia inerente ao receituário eletrónico/desmaterializado, dada a componente eletrónica que o caracteriza, que torna o processo automatizado.

Assim, a faturação correspondente ao SNS, deve ser enviada, geralmente, até ao dia cinco de cada mês para o Centro de Conferência de Faturas (CCF). A faturação deve fazer-se acompanhar do respetivo receituário e verbetes associados. Este centro efetua a conferência de todo o receituário e faturação associada, pelo que se é detetada alguma irregularidade, as receitas em causa são devolvidas à farmácia, a qual tem a oportunidade de as retificar e enviar juntamente com o receituário do mês seguinte, ou não, o que se traduzirá em prejuízo, já que a comparticipação não é paga. Dadas todas as verificações existentes antes do envio das receitas, não há tolerância para devoluções, devendo o número de receitas devolvidas ser igual a zero.

O receituário associado a outras entidades é enviado para a Associação Nacional de Farmácias (ANF), até ao dia 10 de cada mês, que se encarrega de o enviar para os organismos correspondentes.

Acompanhei este processo e tive oportunidade de auxiliar na conferência das receitas assim como da impressão dos respetivos verbetes. Pude verificar que a FM, apresenta um número muito reduzido de receitas devolvidas, o que reflete o excelente trabalho e organização da mesma.

12. Referências Bibliográficas

1. Farmácia Comunitária. Ordem dos Farmacêuticos. [consultado a 10 de abril de 2018] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
3. Decreto-lei nº307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
4. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. Ordem dos Farmacêuticos. 3ª edição, 2009.
5. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
6. Decreto-Lei n.º 75/2016, 8 de novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
7. Deliberação n.º 414/CD/2007. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
8. Circular informativa 019/CD/100.20.200. Projeto Via Verde do medicamento. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
9. Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho. Diário da República, 1.ª série. N.º 105 de 1 de junho. Alterado pelo Decreto-Lei n.º 115/2017 de 7 de setembro. Diário da República. 1.ª série. N.º 173 de 7 de setembro.
10. INFARMED I.P. Saiba mais sobre: Psicotrópicos e Estupefacientes. N.º 22. abril 2010.
11. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro.
12. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.
13. Decreto lei nº75/2016, de 8 de novembro de 2016
14. Formulário Galénico Português. Disponível em: <https://pt.scribd.com/doc/111027196/Formulario-Galenico-Portugues>.
15. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Infarmed.
16. Despacho n.º 2935-B/2016 de 25 de fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
17. Portaria n.º 287/2016 de 10 de novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
18. Circular informativa nº166/CD. Registos de psicotrópicos e estupefacientes.
19. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
20. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.

21. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. [consultado a 14 de maio de 2018] Disponível em:
http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc10740.pdf
22. VALORMED. [consultado a 25 de maio de 2018] Disponível em:
<http://www.valormed.pt>.

Anexos

Anexo 1 - Planificação do estágio curricular nos serviços farmacêuticos do Hospital Sousa Martins.

Plano de estágio 2018 22 de janeiro a 16 de março	
Semana 1 e 2	Adaptação ao serviço Conhecimento dos medicamentos da farmácia, através da elaboração de uma lista dos fármacos que existem no armazém, as dosagens disponíveis, via de administração, formulação farmacêutica e as principais indicações terapêuticas.
Semana 3	Distribuição/ Dose unitária Reembalagem
Semana 4	Área branca (citotóxicos) Ambulatório
Semana 5	Cuidados primários Controlo de estupefacientes, psicotrópicos, benzodiazepinas, hemoderivados e manipulados
Semana 6	Distribuição/Dose unitária
Semana 7	Compras e gestão
Semana 8	Distribuição/Dose unitária Esclarecimento de dúvidas

Anexo 2 - Anexo VII, necessário para a aquisição de MEP.

ANEXO VII

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

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

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

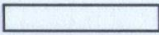











Requisita-se a _____

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


Anexo 3 - Lista dos medicamentos disponíveis no armazém dos SF.

Princípio ativo	Dosagem	Via de administração	Forma farmacêutica	Indicação terapêutica
Acamprosato de cálcio	333mg	Oral	Comprimidos gastroresistentes	Dependência de álcool
Acarbose	50mg	Oral	Comprimidos	Antidiabético (inibidor das alfa-glicosidasas)
Acenocumarol	4mg	Oral	Comprimidos	Anticoagulante oral (antagonista da vitamina K)
Acetazolamida	250mg	Oral	Comprimido	Glaucoma
Acetilcisteína	600mg	Oral	Comprimido efervescente	Mucolítico
	300mg/3mL	Injetável	Ampolas	
Acetilsalicilato de lisina	900mg	Oral	Pó para solução oral	Analgésico, antipirético. Antiagregante em doses elevadas.

Anexo 4 - Sinalética e normas de segurança: correspondência de cores e formas farmacêuticas.



	Comprimidos
	Soluções de Eletrólitos Concentrados
	Enemas
	Ampolas Endovenosas
	Colírios
	Aerossóis
	Ampolas Intra-Muscular
	Soluções/Suspensões Orais
	Sistemas Transdérmicos
	Benzodiazepinas
	Psicotrópicos
	Creme/Pomada

Anexo 5 - Lista dos Medicamentos LASA do hospital.

PROCEDIMENTO INTERNO		
Lista de medicamentos LASA		
Data de Emissão:	Data de Revisão:	
Medicamentos LASA		
Aciclovir	GANciclovir	
aDRENAlina	aTROPina/ aDENOSina	
ALfentanilo	fentanilo/ SUfentanilo/ REMifentanilo/ FLUMAZenilo	
ALPRazolam	BROTizolam/ CLOXazolam/ MEXazolam/ MIDazolam/	
aloPURINol	halOPERIDol	
amiNOFILina	amioDAROna/ amLODIPina	
	anfotericina B LIPOSSÓMICA	
BETAmetasona	DEXAmetasona	
BUpivacaína	LEVObuvacaína/ ROPIvacaína/ MEPIvacaína/ LIDOcaína	
CaLCTRIol	caRVEDilol/ BISOPROlol	
CAPTOPril	LISINOPril/ ENALAPril/ RAMIPril	
cicloSPORINA	CicloFOSFAMIDA	
cLARITROMicina	CIPROfloxacina	
clomiPRAMINA	cloroPROMAZina	
CLONazepam	BROMazepam/ Diazepam/ FLURazepam/ LORazepam/ OXazepam	
cloNIDina	cloZAPPina/ cloniXina	
DOBUTamina	DOPamina	
DULOxetina	FLUoxetina/ PARoxetina	
flavoxato	fluVOXAMina	
fluVOXAMina	fluFENAZina	
geMCITABina	geNTAMICina	
gliBENCLAMida	gliCLAZida	
inFLIXimab	Adalimumab/ Omalizumab/ riTUXimab/ TOCILIZUmab	
lamIVUDina	lamOTRIGina	
levoMEPROMAZina	levoTIROXina	
metFORMINA	metRONIDAZOL	
mifepristone	misoprostol	
morfina	HIDROmorfona	
niMODipina	niFEdipina	
OLANZapina	QUETiapina	
OMEprazol	PANTOprazol/ ESomeprazol	
prednisoLona	prednisona	
propRANOLol	propOFol	
rifamPIcina	rifamicina/ rifaXIMina/ rifaBUTina	
SINvastatina	ROSUvastatina	
sulfaDlazina	sulfaSSALazina	
TOCILIZUmab	ADALIMUmab/ OMALIZumab/	

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

ULSG.FARM.CI.001.00 Página 1 de 2



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

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

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

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

Anexo 6 - Lista dos MAM do hospital.

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

Classes de medicamentos	Medicamentos
Agonistas adrenérgicos intravenosos	Adrenalina 1mg/1ml
	Dobutamina 250mg/20ml
	Dopamina 200mg/5ml
	Efedrina 50mg/1ml
	Isoprenalina 0,2mg/1ml
	Noradrenalina 10mg/10ml
Antagonistas adrenérgicos intravenosos	Esmolol 100mg/10ml
	Propranolol 1mg/1ml
Anestésicos gerais administrados por via inalatória e intravenosos	Cetamina 500mg/10ml
	Diazepam 10mg/2ml
	Desflurano Líquido Inalatório 240ml
	Etomidato 20mg/10ml
	Oxido Nítrico 400ppm (gás p/ inalação)
	Propofol 1% 50ml
	Propofol 10mg/ml 20ml
	Propofol 2% 50ml
	Sevoflurano Líquido Inalador 250ml
	Tiopental sódico 500mg
Antiarrítmicos intravenosos	Adenosina 6mg/2ml
	Amiodarona 150mg/3ml
	Atropina 0,5mg/1ml
	Atropina 20mg/20ml
	Lidocaína 1% 20ml
	Lidocaína 2% 2ml
	Lidocaína 2% 20ml
	Lidocaína 20% 5ml
Lidocaína 5% 2ml	
Inotrópicos intravenosos	Digoxina 0,5mg/2ml
	Verapamilo 5mg/2ml
Sedativos intravenosos de ação moderada	Dexmedetomidina 200mcg/2ml
	Dexmedetomidina 1mg/10ml
	Midazolam 50mg/10ml
	Midazolam 15mg/3ml
Bloqueadores neuromusculares	Atracúrio Besilato 25mg/2,5ml
	Atracúrio Besilato 50mg/5ml
	Cisatracúrio Besilato 10mg/5ml
	Rocurônio Brometo 50mg/5ml
	Suxametônio 100mg/2ml
Análogos da vasopressina intravenosos	Desmopressina 4mcg/1ml
	Terlipressina 1mg

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



PROCEDIMENTO INTERNO

Lista Medicamentos de Alerta Máximo



Data de Emissão:

Data de Revisão:

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

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

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



PROCEDIMENTO INTERNO

Lista Medicamentos de Alerta Máximo



Data de Emissão:

Data de Revisão:

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

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



PROCEDIMENTO INTERNO

Lista Medicamentos de Alerta Máximo





Data de Emissão:

Data de Revisão:

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

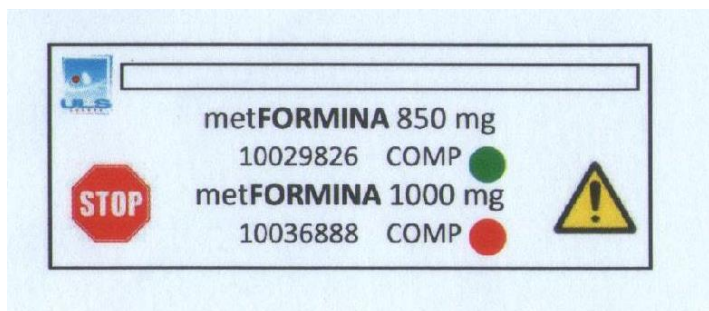
Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr. Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

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



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

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

Anexo 7 - Exemplo de uma etiqueta identificativa dos fármacos.



Anexo 8 - Guia de preparação do xarope de nistatina.

	SERVIÇOS FARMACÊUTICOS Guia de Preparação – Nistatina Composta suspensão para bochechos					
Forma Farmacêutica: Suspensão para Bochechos Data de Preparação: ___ / ___ / ___						
Lote: _____ Quantidade a preparar: _____ mL						
Nome do doente / serviço: _____						
Nome do prescritor: _____						
Matéria-Prima	N.º Lote	Validade	Laboratório	Quantidade para 550 mL	Quantidade utilizada	Operador
Bicarbonato 1,4%				500mL		
Nistatina susp.oral				30mL		
Lidocaína 2% geleia				20mL		
Preparação						Operador
1. Desinfectar toda a área circundante que vai estar envolvida no processo de manipulação, bem como, utensílios e mãos do manipulador. 2. Medir 20mL de lidocaína gel com uma seringa. 3. Adicionar a lidocaína ao frasco de bicarbonato e agitar até a obtenção de uma suspensão homogénea. 4. Adicionar 30mL de nistatina suspensão e agitar bem. 5. Acondicionar e rotular.						
Material utilizado: seringa						
Tipo de embalagem	Conservação	Prazo de utilização	Advertências			
Frasco ambar	Proteger da luz, calor e humidade	10 dias	Agitar antes de utilizar			
Rotulagem						Operador
SF.Imp.000.00				Página 1 de 2		

Ensaio	Especificação	Resultado		Operador
1. Características Organolépticas		Conforme	Não Conforme	
1.1. Cor	Suspensão amarelada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.2. Aspeto	Suspensão com aspeto homogéneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		Aprovado <input type="checkbox"/>	Rejeitado <input type="checkbox"/>	
Libertado por: _____ ___ / ___ / ___				

Anexo 9 - Registo do controlo ambiental da sala de preparação de citotóxicos.

	SERVIÇOS FARMACÊUTICOS	
	Controlo Ambiental	

Crítérios de Aceitação: Diferencial de Pressão Sala Limpa/Antecâmara: 10-15Pa
 Temperatura: 20°C - 25°C Humidade: 40±5% - 60±5%

Mês: Março/ 2018

Dia	Temperatura	Humidade	Diferencial de Pressão	Assinatura
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				
31				

Anexo 10 - Procedimentos em caso de derrame ou exposição acidental a citotóxicos.

a) Derrame dentro da CFLV ou isolador

1. Manter o fluxo da câmara ou isolador em funcionamento.
2. Parar o trabalho de manipulação e limpar o derrame imediatamente.
 - i) Cobrir o produto derramado com gazes ou outro material absorvente (humedecido, se for pó).
 - ii) Retirar os resíduos e colocá-los num contentor de citotóxicos.
3. Se existirem fragmentos de vidro, retirá-los cuidadosamente, evitando os cortes ou picadas, e depositá-los no contentor de citotóxicos.
4. Se a superfície de trabalho for perfurada, levantar a grelha de forma a limpar a zona inferior.
5. Lavar a área com um detergente alcalino adequado, sempre da zona menos contaminada para a mais contaminada segundo instrução de trabalho em vigor.
6. Se o derrame afectar o filtro HEPA, suspender o trabalho na CFLV ou isolador até substituição do filtro HEPA.

b) Derrame externo à da CFLV ou isolador

1. Pedir ajuda.
2. Localizar o kit mais próximo do acidente.
3. Colocar o EPI, por esta ordem: máscara, touca, óculos de segurança, 1.º par de luvas, a bata, a protecção para os sapatos e por último o 2.º par de luvas.
4. Isolar a área contaminada e identificar com fita e/ ou placa de emergência (sinalética).
5. Se existirem fragmentos de vidro, retirá-los com ajuda da espátula ou pá, evitando os cortes ou picadas e depositá-los no contentor de citotóxicos.
6. Os líquidos são recolhidos com material absorvente.
7. Os sólidos e os pós são recolhidos com gazes humedecidas com água ou o agente de desinfecção.
8. Verificar se todo o material contaminado foi para o lixo.
9. Efectuar pelo menos 2 lavagens (água e detergente alcalino) do local contaminado.
10. Todo o material e objectos usados na limpeza são colocados no contentor de citotóxicos. Este deve ser fechado/selado o mais depressa possível.
11. Encaminhar o(s) contentor(es) utilizados para o circuito interno de resíduos (grupo IV).
12. Remover o EPI, sendo os últimos elementos a retirar, o primeiro par de luvas e a máscara.
13. Lavar as mãos com água e detergente.
14. Lavar a área descontaminada. Esta operação deve ser efectuada por pessoal treinado.
15. Preencher o formulário de ocorrência de acidente segundo as instruções de trabalho internas de cada instituição.
16. Substituir/ repor o *kit* e selá-lo.

c) Exposição acidental

Se a exposição ao citotóxico ocorrer só no equipamento de protecção:

1. Retirar o EPI e colocá-lo no contentor de citotóxicos.
2. Lavar as mãos com sabão e água.

Se ocorrer contacto cutâneo:

1. Lavar a zona contaminada cuidadosamente com água abundante e sabão, durante 10 minutos.
2. Submeter a observação médica.





Se ocorrer exposição ocular:


1. Lavar os olhos com água abundante durante 15 minutos e irrigar com uma solução de NaCl 0.9%.
No caso de usar lentes de contacto, retirá-las imediatamente e lavar os olhos como indicado.
2. Consultar um oftalmologista.

Em qualquer um destes casos:


3. Preencher o formulário de ocorrência de acidente.
4. Reportar a ocorrência internamente (se aplicável).

REPÚBLICA PORTUGUESA		SNS		SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE		Serviços Farmacêuticos	
SAÚDE		O		O		MARÇO/2018	
Dupla Conferência DIDDU				Dupla Conferência DIDDU			
DATA	SERVIÇO	PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO		PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO		DUPLA CONFERÊNCIA	
		VALIDAÇÃO	EXECUÇÃO	VALIDAÇÃO	EXECUÇÃO	FARMACÉUTICO	TÉCNICO
19/3 (2°F)	CARDIOLOGIA						
	CIRURGIA						
	MEDICINA A						
	MEDICINA B						
	ORTOPEDIA						
	PNEUMOLOGIA						
	PSIQUIATRIA						
	UAVC						
	UCIP						
20/3 (3°F)	CARDIOLOGIA						
	CIRURGIA						
	MEDICINA A						
	MEDICINA B						
	ORTOPEDIA						
	PNEUMOLOGIA						
	PSIQUIATRIA						
	UAVC						
	UCIP						
21/3 (4°F)	CARDIOLOGIA						
	CIRURGIA						
	MEDICINA A						
	MEDICINA B						
	ORTOPEDIA						
	PNEUMOLOGIA						
	PSIQUIATRIA						
	UAVC						
	UCIP						
22/3 (5°F)	CARDIOLOGIA						
	CIRURGIA						
	MEDICINA A						
	MEDICINA B						
	ORTOPEDIA						
	PNEUMOLOGIA						
	PSIQUIATRIA						
	UAVC						
	UCIP						


 REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE	 SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE	
Serviços Farmacêuticos		
Registo de Não Conferência da DIDDU		
_ / _ / 20__		
Serviços não conferidos pelas equipas		
Farmacêuticos: <input type="checkbox"/>	Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica: <input type="checkbox"/>	
Motivos:		
Observações:		
 ULSC-SFARM-IMP-00X.00		



REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE



SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE



Serviços Farmacêuticos


Registo de Erros na DIDDU

Serviço:

Cama	Medicamento	Ausência	Dose	Forma Farmacêutica	Posologia	Troca

Observações:



Enfermeiro	
Nº Mecanográfico	
Data	_ / _ / _



Engenheiro Farmacêutico
IIIC - CCADU - IAD - INV - IN

Bolonha 1 de 4

Anexo 14 - Termo de responsabilidade que os doentes de ambulatório têm de assinar, na primeira vez.



Anexo 1

Modelo de Termo de Responsabilidade

Eu, _____, portador do C.C./B.I. n.º _____, pelo presente **declaro** ter recebido toda a **informação relevante ao uso e à conservação do(s) medicamento(s)** que compõe(m) o meu tratamento e que periodicamente levanto na Unidade de Farmácia de Ambulatório do hospital _____, **responsabilizando-me pela boa utilização do medicamento e por garantir que os mesmos são transportados e armazenados no domicílio de forma a garantir as condições de conservação que me foram indicadas.** Responsabilizo-me também **por qualquer extravio ou dano causado à medicação enquanto esta estiver ao meu cuidado.**

O utente:

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Parque de Saúde de Lisboa - Av. do Brasil, 53
1749-004 Lisboa

Tel.: +351 217 987 100 Fax: +351 217 987 316 Website: www.infarmed.pt E-mail: infarmed@infarmed.pt

6

MED000001

Anexo 15 - Plano nacional de vacinação: esquema vacinal recomendado.

Vacina Doença	Idade											
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	5 anos	10 anos	25 anos	45 anos	65 anos	10/10 anos
Hepatite B	VHB 1	VHB 2		VHB 3								
<i>Haemophilus influenzae b</i>		Hib 1	Hib 2	Hib 3		Hib 4						
Difteria, tétano, tosse convulsa		DTPa 1	DTPa 2	DTPa 3		DTPa 4	DTPa 5					
Poliomielite		VIP 1	VIP 2	VIP 3		VIP 4	VIP 5					
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹		Pn ₁₃ 1	Pn ₁₃ 2		Pn ₁₃ 3							
<i>Neisseria meningitidis C</i>					MenC							
Sarampo, parotidite epidémica, rubéola					VASPR 1		VASPR 2					
Vírus Papiloma humano ²								HPV 1,2				
Tétano, difteria e tosse convulsa ³									Tdpa - Grávidas			
Tétano e difteria ⁴									Td	Td	Td	Td

¹ Pn13 - Aplicável apenas aos nascidos ≥2015

² HPV - Aplicável apenas a raparigas, com esquema 0, 6 meses

³ Tdpa - Aplicável apenas a grávidas, em qualquer idade. Uma dose em cada gravidez

⁴ Td - De acordo com a idade da pessoa, devem ser aplicados os intervalos recomendados entre doses, tendo como referência a data de administração da dose anterior. A partir dos 65 anos, recomenda-se a vacinação de todas as pessoas que tenham feito a última dose de Td há ≥10 anos; as doses seguintes são administradas de 10 em 10 anos

Anexo 16 - MEP: Anexo X.

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

N.º _____

Anexo X

Serviços Farmacêuticos
do

SERVIÇO SALÁ _____
Código


Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

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

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

Anexo 17 - Impresso de registo da distribuição de hemoderivados (Via Farmácia).

Número de série 2211857 VIA FARMÁCIA



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

HOSPITAL _____

SERVIÇO _____

Médico _____
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente
(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)

Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

QUADRO A

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

QUADRO B

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

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

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

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

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

I. Instruções relativas à documentação: **QUADRO D**

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

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

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

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:



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

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

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

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

Anexo 19 - Registo de reembalagem.

	SERVIÇOS FARMACÊUTICOS	
	Registo de Reembalagem	

PEDIDO DE REEMBALAGEM: _____

DATA: ____/____/____

MEDICAMENTO ORIGINAL	
DCI	
DOSAGEM	
LOTE	
PRAZO VALIDADE	
QUANTIDADE	
MARCA OU LABORATÓRIO	

MEDICAMENTO REEMBALADO	
DOSAGEM	
LOTE	
PRAZO VALIDADE	
QUANTIDADE	
FRACCIONADO POR	
REEMBALADO POR	
RÓTULO	
LOTE LIBERTADO POR	

Nº Etiquetas Impressas: _____

Nº Etiquetas Inutilizadas: _____

São sempre inutilizadas 8 etiquetas no início do processo de reembalagem.

Anexo 21 - Tabela resumo dos tempos de colheitas e intervalos terapêuticos.

ULS da Guardada, EPE		Serviços Farmacêuticos		
FÁRMACO	POPULAÇÃO (PK)	HORÁRIO PARA RECOLHA DE AMOSTRAS	SEGUIMENTO DA MONITORIZAÇÃO	MARGEM TERAPÊUTICA
Gentamicina	Adultos Vd: 0,3L/kg t1/2: 2 ± 1 h	<ul style="list-style-type: none"> • Vale 5 – 30min antes da próxima toma • Pico 30min após perfusão de 1/2 hora 	<p><u>1ª monitorização:</u></p> <p>a) Dose múltipla diária: monitorizar na 4ª dose</p> <p>b) Dose de intervalo alargado (cada 24h ou mais): monitorizar na 1ª dose</p> <p><u>Seguimento:</u></p> <p>a) se níveis normais: monitorizar novamente aos 4 dias ou antes caso ocorram alterações significativas da situação clínica do doente</p> <p>b) se alterações de dose: monitorizar nas 48h seguintes</p>	<p><u>Dose múltipla diária:</u> Pico: 6 - 10mg/L Vale: 0,5 - 2mg/L</p> <p><u>Dose de intervalo alargado:</u> Pico: 15 - 20mg/L 12h pós-perfusão: < 3mg/L (Anexo II) Vale: < 0,5mg/L</p>
Vancomicina	Adultos Vd: 0,62 ± 0,15L/kg t1/2: 7 ± 1,5 h	<ul style="list-style-type: none"> • Vale 5 – 30min antes da próxima toma • Perfusão contínua: Css, a qualquer hora no membro colateral • Pico, não é necessário na prática habitual, sendo 2h após a perfusão de 1h 	<p><u>1ª monitorização:</u></p> <p>- Monitorizar vale antes da 4ª toma</p> <p>- 24h após o início da dose de carga, na perfusão contínua</p> <p><u>Seguimento:</u></p> <p>a) se níveis normais: monitorizar novamente aos 7 dias ou antes caso ocorram alterações significativas da situação clínica do doente</p> <p>b) se alterações de dose: monitorizar nas 48h seguintes</p>	<p>Pico: não é recomendada a sua determinação: 20-30mg/dL</p> <p>Vale: 7-15mg/dL*</p> <p>* em infeções complicadas (endocardite bacteriana, osteomielite, meningite e pneumonia nosocomial por MRSA) recomendam-se níveis vale de 15-20mg/dL e picos de 30-40mg/dL (Anexo I)</p> <p>Css (perf. cont.): 15-20mg/dL**</p> <p>** em endocardite bacteriana, osteomielite, meningite e pneumonia nosocomial por MRSA recomenda-se 20-25mg/dL (Anexo I)</p>

Anexo 22 - Cálculo das doses da vancomicina e gentamicina.

Fármaco	Dose com função renal normal		Ajuste em insuficiência renal (CICr mL/min)	
	Dose habitual	Dose infeções graves	10-50	<10
Vancomicina	15-20 mg/kg/12h	15mg/kg/8h ou 20mg/kg/12h	15mg/kg/24-96h	7,5mg/kg/2-3 dias
Gentamicina	5 mg/kg/dia Doentes críticos: 7 mg/kg/dia	1,7 mg/kg/8h	1,7 mg/kg/12-48h	1,7 mg/kg/48-72h

ULS da Guarda, EPE
Serviços Farmacêuticos



SECTOR DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

Nome: _____ Processo: _____

Serviço: _____ Cama: _____

Peso: _____ kg Altura: _____ cm _____ in Idade: _____ anos

Infeção: _____ Médico: _____



Fármaco: Vancomicina Aminoglicosídeo _____

Data de início: ____ / ____ / ____ Posologia inicial: _____ mg de ____ / ____ h (____)

DATA	DOSE ATUAL (mg)	FREQUÊNCIA ATUAL (h)	CREATININA (mg/dL)	VALE (mcg/mL)	PICO (mcg/mL)	DOSE PROPOSTA (mg)	FREQUÊNCIA PROPOSTA (h)	DATA E HORA NOVO DOSEAMENTO

Suspende a : ____ / ____ / ____

Farmacocinética Clínica

 REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE		SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA Notificação de Reações Adversas a Medicamentos Profissionais de Saúde		 infarmed <small>Associação Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde L.P.</small>		
CONFIDENCIAL						
Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa						
A. Reação adversa a medicamento (RAM)						
Descrição	Data início ¹	Data fim	Duração RAM se < 1 dia			
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação) ² grave? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, porque considera grave? <input type="checkbox"/> Resultou em morte __/__/__ <input type="checkbox"/> Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Colocou a vida em risco <input type="checkbox"/> Causou anomalias congénitas <input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou internamento <input type="checkbox"/> Outra ³ (especifique em F.) Tratamento da reação 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 reação <input type="checkbox"/> A reação melhorou após suspensão <input type="checkbox"/> Ou manteve-se <input type="checkbox"/> Houve redução da posologia (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Suspeita de interação ⁴ entre medicamentos (especificar em F.) <input type="checkbox"/> O mesmo fármaco foi reintroduzido <input type="checkbox"/> Ocorreu reação adversa idêntica quando da reintrodução <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores a outros fármacos <input type="checkbox"/> Considera a relação causal: <input type="checkbox"/> Definitiva (certa) <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável						
C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (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 _____		<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> 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)?						
<input type="checkbox"/> Cura <input type="checkbox"/> Em recuperação		<input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação		<input type="checkbox"/> Morte sem relação com a reação		
<input type="checkbox"/> Cura com sequelas		<input type="checkbox"/> Desconhecida		<input type="checkbox"/> Morte com possível relação com a reação		
E. Profissional de saúde						
Nome _____						
Profissão _____			Especialidade _____			
Local de trabalho _____						
Contactos ⁵ : <input type="checkbox"/> Telefone/Telemóvel _____			<input type="checkbox"/> e-mail _____			
Data __/__/__		Assinatura _____				
v.s.f.f.						
F. Comentários (Dados relevantes de história clínica e farmacológica, alergias, gravidez, exames auxiliares de diagnóstico ou outros)						

Anexo 25 - Situações passíveis de automedicação.

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> a) Diarreia. b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado). c) Pirose, enfiamento, flatulência. d) Obstipação. e) Vômitos, enjoo do movimento. f) Higiene oral e da orofaringe. g) Endoparasitoses intestinais. h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites. i) Odontalgias. j) Profilaxia da cárie dentária. k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio. l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral. m) Estomatite aftosa.
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações. b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite). c) Rinorreia e congestão nasal. d) Tosse e rouquidão. e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio. f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal)
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"> a) Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares. b) Verrugas. c) Acne ligeiro a moderado. d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas. e) Micoses interdigitais. f) Ectoparasitoses. g) Picadas de insectos. h) Pitiríase capitis (caspa). i) Herpes labial. j) Feridas superficiais. l) Dermatite das fraldas. m) Seborreia. n) Alopecia. o) Calos e calosidades. p) Frieiras. q) Tratamento da pitiríase versicolor. r) Candidíase balânica. s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal.

Nervoso/psique.....	<p>t) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.</p> <p>a) Cefaleias ligeiras a moderadas.</p> <p>b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar.</p> <p>c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio.</p> <p>d) Ansiedade ligeira temporária.</p> <p>e) Dificuldade temporária em adormecer.</p>
Muscular/ósseo.....	<p>a) Dores musculares ligeiras a moderadas.</p> <p>b) Contusões.</p> <p>c) Dores pós-traumáticas.</p> <p>d) Dores reumáticas ligeiras a moderadas (osteoartrose/osteoartrite).</p> <p>e) Dores articulares ligeiras a moderadas.</p> <p>f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites.</p> <p>g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.</p>
Geral	<p>a) Febre (menos de três dias).</p> <p>b) Estados de astenia de causa identificada.</p> <p>c) Prevenção de avitaminoses.</p>
Ocular	<p>a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias.</p> <p>b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</p> <p>c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</p>
Ginecológico.....	<p>a) Dismenorreia primária.</p> <p>b) Contraceção de emergência.</p> <p>c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos.</p> <p>d) Higiene vaginal.</p> <p>e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal.</p> <p>f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exarcebação pré-menstrual.</p> <p>g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do tracto génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido.</p>
Vascular	<p>a) Síndrome varicosa—terapêutica tópica adjuvante.</p> <p>b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).</p>