

**O impacto da presença de 17 $\alpha$ -etinilestradiol  
na água, na fauna e na saúde humana  
Experiência Profissionalizante na vertente de  
Investigação e Farmácia Comunitária  
Versão final após defesa**

**Inês Santos Simões**

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

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Eugénia Gallardo Alba  
Coorientador: Doutor Tiago Alexandre Pires Rosado  
Coorientador: Prof. Doutor Samuel Martins Silvestre

**Fevereiro de 2023**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Inês Santos Simões, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39457 de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

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

Universidade da Beira Interior, Covilhã 23/02/2023



# **Dedicatória**

Aos meus pais. Ao meu namorado.



# Agradecimentos

Não poderia encerrar esta grande etapa da minha vida, não só a da realização da dissertação mas também o culminar do curso, sem um breve agradecimento a todos aqueles que tiveram ao meu lado ao longo destes cinco anos.

À Professora Doutora Eugenia Gallardo, minha orientadora, agradeço pelo seu profissionalismo ímpar, constante disponibilidade, dedicação e simpatia demonstrada ao longo de todo o meu percurso académico. Jamais lhe poderei devolver todo o tempo que dedicou a este projeto, mas posso garantir que ficar-lhe-ei eternamente grata. Um grande obrigado.

Agradeço de igual forma ao Doutor Tiago Rosado e ao Professor Doutor Samuel Silvestre por todo o apoio prestado durante as diversas fases do trabalho e pelo conhecimento transmitido. Agradeço também pela boa disposição, compressão, conselhos e total disponibilidade que revelaram ao longo da realização deste trabalho.

Ao Dr. Henrique Vieira e a toda a incrível equipa que constitui a Farmácia foi um prazer ter realizado esta etapa juntamente com tão excelentes profissionais, como boas pessoas. Obrigada por todo o conhecimento que me transmitiram e por me terem recebido de braços abertos de modo a que me sentisse em casa

À minha Mãe, pela constante presença motivadora e pelo apoio.

Ao meu Pai, pelas palavras de sabedoria às quais ninguém iguala.

Ao meu namorado, pelo constante incentivo, paciência e confiança que me transmitia

A todos, um enorme obrigado.



# Resumo

O presente relatório com vista a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, realizado no âmbito da unidade curricular Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é constituído por dois capítulos: o capítulo I, referente a componente de investigação, consiste numa revisão bibliográfica que aborda a presença e contaminação de fármacos, particularizando o caso do 17 $\alpha$ -etinilestradiol, nos recursos hídricos e o seu impacto na saúde dos ecossistemas aquáticos bem como o seu impacto na saúde humana; o capítulo II diz respeito ao relatório de estágio em farmácia comunitária realizado na Farmácia Alla, situada na cidade de Águeda, sob a orientação do Doutor Henrique Vieira.

Assim sendo, o capítulo I pretende contextualizar o fármaco 17 $\alpha$ -etinilestradiol como disruptor endócrino. Este composto tem elevado potencial estrogénico, ambientalmente persistente, sendo possível a sua deteção em recursos hídricos, solos e ainda, em produtos alimentares. Este composto é normalmente detetado em pequenas concentrações, mas a sua capacidade de acumulação conjugada com a contínua entrada nos diversos meios ambientais, a que se segue a incorporação nos organismos, poderá originar potenciais riscos e consequências negativas à saúde pública, tanto a curto como longo prazo. Outra preocupação relativamente a esta substância é a sua difícil remoção, já que as técnicas convencionais utilizadas nas estações de tratamento de águas residuais não são eficazes o suficiente. No entanto, são ainda escassos os estudos na área da ecotoxicologia que interpretam os efeitos da bioacumulação de fármacos e dos seus metabolitos e produtos de degradação a longo prazo, bem como os possíveis efeitos sinérgicos da presença de outras substâncias químicas.

O capítulo II resume a experiência e aprendizagem do estágio curricular realizado na Farmácia Alla, que decorreu ao longo de cinco meses. Neste capítulo são referenciadas as muitas atividades e responsabilidades existentes sob alçada do farmacêutico comunitário, o funcionamento geral de uma farmácia comunitária, melhor compreensão de todo o ciclo do medicamento e outras temáticas essenciais relacionadas com a prática farmacêutica. A realização do estágio permitiu a compreensão do papel do farmacêutico na prática do dia-a-dia, enquanto promotor do uso racional do medicamento, promovendo desta forma a saúde e prevenindo doenças junto da comunidade.

## Palavras-chave

17 $\alpha$ -etinilestradiol;saúde humana;biota;flora;impacto;águas



# Abstract

This internship report developed within the scope of the curricular unit "Internship of Master's degree in Pharmaceutical sciences". It includes two chapters: chapter I refers to the research component and consists of a bibliographic review that addresses the problematic of environmental contamination with drugs, particularly the case of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol in water resources and its impact on aquatic ecosystems' life and on human health. Chapter II addresses the internship report in Community Pharmacy at "Farmácia Alla", located in the city of Águeda, under the supervision of Dr. Henrique Vieira.

Chapter I intends to contextualize 17 $\alpha$ -ethinylestradiol as an endocrine disruptor. This compound has high estrogenic potential and it is environmentally persistent, being detected in water resources, soils and even food products. This compound is usually detected at low concentrations, but its potential for accumulation together with its continuous presence in the environment, followed by incorporation in the organisms, may pose risks and negative consequences to public health, both in the short and long terms. Another concern regarding this substance is its difficult removal, because the conventional techniques used in wastewater treatment plants (WWTPs) are insufficiently effective. However, there are not enough studies in ecotoxicology that interpret the effects of the bioaccumulation of drugs and their long-term metabolites and degradation products, as well as the possible synergistic effects in the presence of other chemical substances.

Chapter II describes the experience during the curricular internship at Farmácia Alla, over five intense months. This chapter refers to many activities and responsibilities of the community pharmacist, the general functioning of a community pharmacy, a better understanding of the entire drug cycle and other essential issues related to pharmaceutical practice. The accomplishment of the internship allowed the assimilation of the pharmacist's role in everyday practices. As a promoter of the rational use of medication, thus promoting health and preventing diseases.

## Keywords

17- $\alpha$ -ethinylestradiol; human health; biota; fauna; impact; waters



# Índice

## **Capítulo I: Impacto da presença de 17 $\alpha$ -etinilestradiol em águas na fauna e na saúde humana**

1. Introdução	1
1.1 Justificação da escolha do tema	2
1.2 Métodos de pesquisa	3
2. Sistema Endócrino e os seus interferentes	3
2.1 Presença de EDC no meio ambiente e eventuais fontes de contaminação	7
3. Estrogénios	8
3.1 Estrogénios esteroides naturais	9
3.2 Estrogénios sintéticos	10
4. Presença de estrogénios naturais e sintéticos em recursos hídricos	11
5. 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2)	12
6. Determinação e remoção do 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2) em águas	15
7. Impacto da presença do 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2) em águas na biota	16
8. Impacto da presença do 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2) em águas na saúde humana	29
9. Conclusões	33

## **Capítulo II: Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária**

1. Introdução	35
2. Farmácia Alla	36
2.1. 2Instalações, Horário e Equipamentos	36
2.2 Recursos Humanos	39
2.3 Equipamento informático	39
3. Parte I: Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio em Farmácia Comunitária	40
3.1 Fornecedores/ Distribuidores Grossistas	40
3.2 Encomendas	41
3.3 Receção e Verificação de Encomendas	42
3.4 Armazenamento	44
3.5. Devoluções	44
3.6. Prazos de validade	45
3.7. Controlo da temperatura e humidade	46

4. Parte II: Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio em Farmácia Comunitária- Atendimento ao público	48
4.1. Classificação de medicamentos	48
4.2. Prescrição médica	50
4.3. Validação/ Autenticidade e Processamento da Prescrição médica	52
4.4 Regimes de Comparticipação	54
4.5 Dispensa especial de medicamentos	56
4.5.1 Dispensa de medicamentos psicotrópicos e estufacientes	56
4.6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	57
4.6.1. Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene	57
4.6.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	58
4.6.3. Produtos dietéticos infantis	59
4.6.4. Produtos e medicamentos de uso veterinário	60
4.6.5. Medicamentos homeopáticos	61
4.6.6. Dispositivos médicos	63
4.6.7. Fitoterapia e suplementos nutricionais	65
5. Medicamentos manipulados	66
6.Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Alla	66
7. Verificação do receituário e faturação às entidades responsáveis	69
8. Casos Clínicos	70
9. Análise SWOT	76
10. Bibliografia	81

# Lista de Figuras

Figura 1	Exemplos de glândulas endócrinas	4
Figura 2	Estrutura química de alguns estrogênios naturais	9
Figura 3	Estrutura química do E2 e do EE2	12
Figura 4	Vias de entrada do EE2 no meio ambiente e a sua distribuição	14
Figura 5	Principais vias metabólicas do EE2	14
Figura 6	Transcrição do gene de vitelogenina hepática no dia 108 da investigação	24
Figura 7	Transcrição genética das 4 ERs hepáticas no dia 108 de investigação	25
Figura 8	Transcrição genética das 4 isoformas Ers do HK no dia 108 de experiência	26



# Lista de Tabelas

Tabela 1	Dados da excreção de alguns estrogénios naturais pelo Homem	10
Tabela 2	Concentração de vários estrogénios em amostra de água	11
Tabela 3	Tabela resumo de algumas características físico-químicas do EE2	13
Tabela 4	Tabela de alguns estudos que expressaram aumento da síntese da vitelogenina	17
Tabela 5	Efeitos da exposição ao EE2 na taxa de sobrevivência e rácio sexual	19
Tabela 6	Efeitos da exposição ao EE2 nos parâmetros de crescimento (peso e comprimento)	19
Tabela 7	Efeitos do EE2 em diversos parâmetros na espécie <i>Tinca tinca</i>	21
Tabela 8	Efeitos da exposição ao EE2 nos parâmetros hematológicos	27
Tabela 9	Efeitos da exposição ao EE2 na atividade antioxidante enzimática	28
Tabela 10	Efeitos da exposição ao EE2 na resposta imune	28



## Lista de Acrónimos

AC	Anticólicas
AFP	Associação de Farmácias de Portugal
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ALB	Albumina
ALH	Amplitude de Deslocamento Lateral da Cabeça
ALP	Fosfatase alcalina
ALT	Alanina aminotransferase
AR	Antiregurgitação
AST	Aspartato Aminotransferase
ATC	Do inglês <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BCF	Frequência de batida cruzada
BI	Bilhete de Identidade
BPA	Bisfenol A
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CCM-SNS	Centro de Controlo e Monitorização do Serviço Nacional de Saúde
CF	Razão entre o peso corporal e o comprimento total x 100
CHOL	Colesterol
CNP	Código Nacional de Produto
CYP19	Complexo enzimático aromatase
DCI	Denominação Comum Internacional
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DES	Dietilestilbestrol
E1	Estrona
E2	Estradiol
E3	Estriol
EDC	Do inglês <i>Endocrine- disrupting chemicals</i>
EE2	17 $\alpha$ -etinilestradiol
ERs	Recetores nucleares estrogénicos
ETAR	Estação de Tratamento de Águas Residuais
EUA	Estados de Unidos da América
GLOB	Globulina
GPER	Recetor estrogénico acoplado a proteína G
GLU	Glicose
HA	Hipoalergénicas

HK	Análogo da glândula adrenal dos mamíferos
IARC	Do inglês <i>International Agency for Research on Cancer</i>
IGF	Fator de crescimento semelhante a insulina
IGM	Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães
IMC	Índice de Massa corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e de Produtos de Saúde, I.P.
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MNRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
mRNA	RNA mensageiro
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PVF	Preço de Venda a Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SARS-coV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória aguda grave 2
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TG.	Triglicéridos
TP	Proteína Total do Soro
TSI	Razão entre o peso testicular e o peso corporal x100
UE	União Europeia
USEPA	Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América
VAP	Velocidade Média de trajetória
VCL	Velocidade curvilínea
VSL	Velocidade em Linha Reta
WOF	Oscilação

# Capítulo I- O impacto da presença de 17 $\alpha$ -etinilestradiol na água, na fauna e na saúde humana

## 1. Introdução

Anualmente são consumidos em todo o mundo toneladas de medicamentos. Segundo dados revelados pela União Europeia (UE) cerca de três mil diferentes substâncias ativas são usadas na arte da medicina humana, destacando-se o consumo de analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos, beta-bloqueadores e hormonas.<sup>1</sup> Fatores como o desenvolvimento de medicamentos genéricos e a redução dos custos de produção traduzem-se em preços de medicamentos mais acessíveis à população; no aumento da procura de tratamentos de doenças crónicas ou distúrbios associados ao envelhecimento aliado ao aumento dos benefícios de seguros de saúde<sup>2</sup> permitem justificar o aumento do consumo de medicamentos. Este consumo tem vindo a aumentar de ano para ano com o intuito de combater doenças e de aumentar o bem-estar humano. Contudo, apenas nos últimos quinze anos é que os medicamentos têm recebido uma crescente atenção por parte da comunidade científica no que diz respeito ao seu potencial efeito bioativo no meio ambiente. Muitos são considerados “poluentes emergentes” ou “micropoluentes”.<sup>3</sup>

O termo “poluentes emergentes” refere-se a compostos químicos ou naturais que ainda não são regulamentados ou se encontram em processo de regulamentação quanto à sua presença no ambiente, mas que apresentam potencial de afetar a qualidade da água e a rede de abastecimento de água potável e, ainda de provocar efeitos adversos, nomeadamente nos ecossistemas e na saúde humana mesmo em baixas concentrações.<sup>3 4</sup> Os poluentes emergentes consistem num extenso grupo de substâncias sintéticas e naturais que incluem produtos farmacêuticos, produtos para cuidados pessoais, hormonas esteroides e agroquímicos.<sup>2</sup>

Estas substâncias são utilizadas diariamente em grandes quantidades. O problema do uso destas substâncias é que a sua remoção ou transformação no meio ambiente é compensada pela sua introdução contínua no mesmo.<sup>2</sup>

Os poluentes emergentes são categorizados em mais de 20 classes de acordo com a sua origem. As principais classes que merecem destaque são: a farmacêutica (urbana, pecuária), pesticidas (agricultura), subprodutos da desinfeção (urbana, indústria), preservação da madeira e produtos químicos industriais (indústria).<sup>4</sup>

Não é novidade a presença de produtos farmacêuticos nas águas. Os primeiros estudos publicados que avaliavam a presença de fármacos e os seus metabolitos no meio ambiente, mais concretamente, em águas residuais domésticas realizaram-se em 1970.<sup>5</sup> Contudo, só recentemente é que se começou a quantificar os seus níveis. É importante destacar que o desenvolvimento de novas técnicas analíticas, tais como, cromatografia líquida e gasosa em

combinação com métodos modernos de pré-tratamento, extração, derivatização, e ainda a eletroforese capilar tiveram um papel importante na medida que estas técnicas permitem a detecção de concentrações muito baixas, cujas unidades rondam os micrómetros ou os nanômetros, em matrizes complexas.<sup>6</sup>

É inegável a importância dos medicamentos nas atuais terapêuticas. São usados no diagnóstico, no tratamento e, ainda na prevenção de doenças.<sup>2</sup> As diferenças entre os produtos farmacêuticos e outros contaminantes químicos são devidas as seguintes características dos produtos farmacêuticos: (1) podem ter na sua constituição inúmeras moléculas complexas que variam em peso molecular, estrutura, funcionalidade e forma; (2) têm a capacidade de atravessar membranas celulares, não sendo inativados antes de atingir o efeito terapêutico; (3) são moléculas polares com um ou mais grupos ionizáveis, cujo grau de ionização entre outras características vai depender do pH do meio onde irão atuar; (4) são compostos lipofílicos e alguns moderadamente solúveis em água; (5) certos fármacos podem persistir no meio ambiente por longos períodos de tempo, podendo persistir durante anos e (6) após absorção no organismo humano são distribuídas e submetidas a reações metabólicas que podem culminar na modificação da sua estrutura química.<sup>2</sup>

São várias as vias possíveis para a ocorrência de medicamentos no meio ambiente. A sua presença é devida, sobretudo, à excreção do composto original e dos seus metabolitos, tanto pelo ser humano como pelos animais. Após administração, os fármacos são sujeitos a diversos processos farmacocinéticos, mais especificamente, são metabolizados e excretados sob a forma inalterada ou sob a forma de metabolitos através da urina e fezes. O descarte indevido de medicamentos, a utilização na agricultura, aquicultura e as descargas provenientes das indústrias são outras vias de entrada dos fármacos no meio ambiente.<sup>5 7 8</sup>

Perante este paradigma, nos últimos anos vários artigos têm vindo a apresentar dados que demonstram a ligação entre a presença de resíduos de fármacos, quer de utilização humana quer de uso veterinário, no meio ambiente e as alterações por eles exercidas, sugerindo que o ciclo do medicamento, tal como o conhecemos, requer uma urgente reflexão, re-análise e aplicação de medidas preventivas no sentido de diminuir ou, se possível, eliminar o risco potenciado por estes resíduos farmacêuticos no meio ambiente e no Ser Humano. <sup>9</sup>

## **1.1 Justificação da escolha do tema**

Um dos grandes problemas de saúde pública que o mundo enfrenta é a contaminação de águas por produtos farmacêuticos e de outros produtos químicos. Com o notável aumento do consumo de substâncias farmacêuticas para um melhor bem-estar e saúde das populações, tem-se verificado um aumento considerável na quantidade substâncias nocivas no meio ambiente. A importância dos recursos hídricos na vida dos seres vivos está mais que demonstrada, no entanto, eles são um dos principais veículos de dispersão de poluentes emergentes no meio ambiente, destacando-se os compostos com atividade estrogénica. Devido ao lançamento contínuo destas substâncias no meio ambiente e a sua remoção ineficiente nas Estações de Tratamento de Águas

Residuais (ETAR) acrescido ao facto de ter um carácter de persistência, a presença destas substâncias constitui um risco quer a curto quer a longo prazo para a saúde humana mas também para os restantes seres vivos.

Tendo em conta o anteriormente mencionado, é importante compreender a que concentrações é que surgem os efeitos nocivos de um disruptor endócrino, em específico, o 17  $\alpha$  -etinilestradiol (EDC objeto de estudo deste trabalho), quer na saúde humana quer nos organismos vivos. Desta forma, o objetivo principal do presente trabalho é contribuir para a discussão sobre os efeitos adversos induzidos pela presença do estrogénio sintético, 17 $\alpha$  -etinilestradiol, no meio ambiente aquático.

## 1.2 Métodos de pesquisa

Esta revisão bibliográfica foi desenvolvida com recurso à base de dados Pubmed, Scopus, SciELO utilizando os seguintes termos: “17 $\alpha$  -ethinylestradiol”, “endocrine disruptor”, “human health”, “animal health”, “wastewater” combinados entre si com operadores Booleanos.

A pesquisa que suportou esta revisão bibliográfica teve lugar no período compreendido entre os meses de janeiro de 2022 e setembro de 2022.

Da pesquisa nas bases de dados incluíram-se artigos redigidos em inglês e português, não tendo sido estabelecido exclusão de artigos pela sua data de publicação. Alguns foram excluídos artigos que, após leitura do *abstract*, não se enquadravam no tema.

## 2. Sistema endócrino e os seus interferentes

A endocrinologia é o ramo da medicina que se relaciona com o sistema endócrino humano, sendo este constituído por uma rede de células, tecidos e órgãos que produzem e libertam hormonas para a corrente sanguínea, as quais vão regular funções vitais do organismo humano. Este sistema desempenha um papel importante devido a sua capacidade de manter processos fundamentais para a vida, incluindo a regulação dos batimentos cardíacos, da estrutura óssea/tecidual e crescimento, ingestão e gasto de energia, bem como também regula o processo de reprodução.<sup>10</sup> As principais regiões onde se produzem hormonas são o hipotálamo, a glândula pineal, a glândula pituitária, o cérebro, a tiroide, as glândulas da paratiroide, a glândula adrenal, pâncreas, ovários e testículos, ilustrados na figura 1. No entanto, outros tecidos do corpo, tais como células adiposas, intestino, coração, rim, pulmão, músculo, pele e osso também produzem hormonas.<sup>10</sup> As hormonas são moléculas produzidas pelas glândulas endócrinas (figura 1) em resposta a estímulos específicos, podendo ser libertadas localmente ou na corrente sanguínea e seguidamente transportadas para as suas células-alvo. Algumas hormonas têm apenas algumas células-alvo específicas, enquanto outras afetam vários tipos de células em todo o corpo. As células-alvo para cada hormona são caracterizadas pela presença de recetores para a mesma que estão localizados na superfície celular ou no interior da célula. A interação entre a hormona e seu recetor desencadeia uma cascata de reações bioquímicas na célula-alvo que eventualmente modifica a função ou atividade da célula.<sup>11</sup>

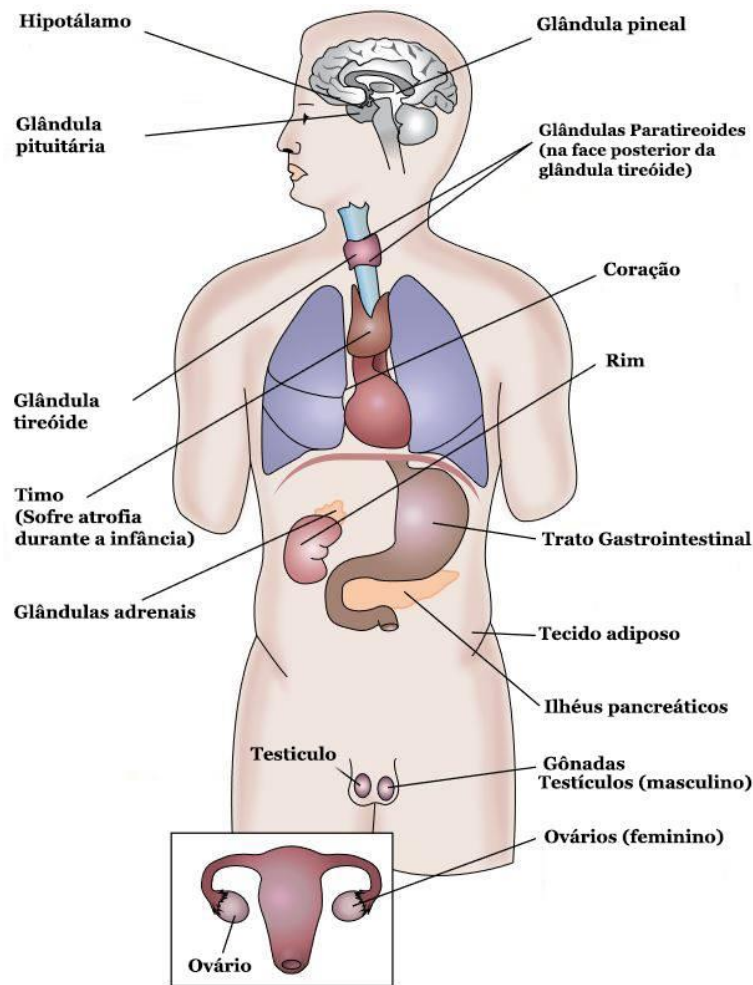


Figura 1- Exemplos de glândulas endócrinas. Adaptado de <sup>12</sup>

As hormonas podem classificar em diferentes classes. Distinguem-se as classes dos esteróides, derivadas de aminoácidos, polipéptidos e das proteínas. Estas diferem nas suas estruturas moleculares gerais (tamanho, propriedades químicas) e, conseqüentemente, diferenciam-se no que diz respeito ao mecanismo de ação. Os esteróides são produzidos pelas gônadas e pelo córtex adrenal e apresentam uma estrutura molecular semelhante ao colesterol. As hormonas derivadas de aminoácidos são versões modificadas de alguns aminoácidos que constituem as proteínas e são produzidas pela tiroide e pela médula adrenal. As hormonas polipeptídicas e as proteicas são compostas por cadeias de aminoácidos, cujo número de aminoácidos pode ir até as centenas, sendo produzidas pelo hipotálamo, pela glândula pituitária e pelo pâncreas. <sup>11</sup>

Distúrbios no sistema endócrino podem causar doenças como a diabetes, obesidade, aterosclerose, patologias da tiroide, distúrbios de crescimento, hipertensão arterial, infertilidade, disfunção sexual, cancro e outras doenças de natureza endócrino. A perturbação do funcionamento normal do sistema endócrino pode ser causada por condições genéticas, pelo impacto direto de fatores externos como estilo de vida, formas agressivas de tratamentos médicos e o ambiente em que vivemos.<sup>10</sup>

Atualmente, um grande número de substâncias químicas antropogênicas de toxicidade reconhecida são lançadas para o meio ambiente, algumas das quais passíveis de interferir com o normal funcionamento do sistema endócrino dos organismos vivos expostos, sendo designados de disruptores endócrinos (EDC - endocrine disrupting chemicals).<sup>13</sup>

As diversas propostas de definições para EDC assentam no seguinte princípio comum: podem causar efeitos adversos por via de um mecanismo endócrino mediado num organismo intacto. Todas as definições de disruptores endócrinos concordam que o conceito de efeito adverso significa toxicidade, isto é, patologia ou deficiência funcional.<sup>14</sup>

Nos Estados Unidos de América (EUA), a Agência de Proteção Ambiental (US EPA) definiu o EDC da seguinte forma: “agentes exógenos que interferem com a síntese, libertação, transporte, metabolismo, ligação, ação ou eliminação das hormonas naturais no organismo responsável pela manutenção da homeostase e pela regulação dos processos de desenvolvimento e ou comportamento dos organismos”.<sup>15</sup>

Em 2002, o Programa Internacional de Segurança Química, um programa conjunto de várias agências das Nações Unidas, incluindo a Organização Mundial de Saúde (OMS), determinou uma definição mais abrangente para EDC, definindo como «uma substância ou uma mistura de substâncias exógenas que alteram uma ou várias funções do sistema endócrino e tem, conseqüentemente, efeitos adversos sobre a saúde num organismo intacto, sua descendência, ou (sub)populações». <sup>14</sup>

Outro consenso relativamente aos EDC é quanto à janela de exposição, sendo esta mais sensível em períodos de desenvolvimento, isto é, durante o desenvolvimento fetal e na puberdade, podendo assim resultar num aumento da suscetibilidade a doenças em fases mais avançadas da vida.<sup>16</sup>

No alargado leque de EDC destaca-se a classe dos EDC estrogénicos, a qual compreende hormonas bioativas e com atividade principalmente estrogénica. Esta perigosa classe de poluentes tem a capacidade de imitar a ação dos estrogénios nas células-alvo.<sup>17</sup>

De entre os EDC sintetizados pela atividade antropogénica destacam-se: químicos sintéticos usados em solventes industriais e os seus derivados (bifenilos policlorados – PCB, dioxinas), em plásticos (bisfenol A – BPA, ftalatos), em inseticidas (metoxicloro, clorpirifos, diclorodifeniltricloroetano – DDT), em fungicidas (vinclozolina), em vários produtos farmacêuticos (dietilestilbestrol – DES, 17- $\alpha$ -etinilestradiol) e em conservantes (parabenos) e entre outros exemplos. Para além dos exemplos mencionados acima, existem disruptores endócrinos naturais, que compreendem os estrogénios (E1, E2, E3), os androgénios (testosterona), progesterona, fitoestrogénios, de que são exemplos as isoflavonas, que existem em quantidades consideráveis por exemplo na soja e ainda alguns metais, como o chumbo e o magnésio.<sup>18</sup>

A desregulação endócrina ocorre quando os EDC estão presentes no organismo e interferem de alguma forma com o sistema hormonal do Homem e de animais devido à estrutura semelhante com as hormonas endógenas, tendo como resultado a alteração da função endócrina o que leva ao aparecimento de efeitos adversos.<sup>15</sup>

Os EDC podem interferir no sistema endócrino com base em quatro mecanismos de ação diferentes: <sup>15 18</sup>

- i. Substituição de hormonas, isto é, atuar simulando o efeito hormonal natural desencadeando uma resposta similar à esperada (efeito agonista);
- ii. Interrompendo/ bloqueando a ação hormonal, impedindo que ocorra a ligação entre os recetores e as hormonas endógenas, consequentemente inibe a resposta a um estímulo exógeno (efeito antagonista);
- iii. Aumento ou diminuição dos níveis hormonais (alterações na síntese, transporte, metabolismo e excreção das hormonas);
- iv. Alteração dos níveis de recetores hormonais (perturbações na síntese ou metabolismo dos recetores hormonais);

São vários os fatores que têm de ser tidos em conta na avaliação da desregulação endócrina e nos seus efeitos, nomeadamente: <sup>15</sup>

- **Idade de exposição:** os efeitos da desregulação endócrina são diferentes consoante o período de desenvolvimento do ser humano (pré-natal, infância, adolescência, vida adulta) aquando da exposição. Considera-se que é muito mais perigosa uma exposição a um EDC durante os períodos em que o organismo se encontra mais suscetível nomeadamente na fase pré-natal, infância ou puberdade. As consequências da exposição nestes períodos de desenvolvimento podem ser mais graves e irreversíveis, em quanto que, o efeito da exposição na fase adulta pode ser reversível após a exposição ao EDC envolvido. <sup>19 15</sup>
- **Exposição combinada de EDC:** ainda que existem lacunas científicas sobre a compreensão da exposição combinada de disruptores endócrinos (efeito de mistura/ cocktail), há indícios que a atuação conjunta de desreguladores endócrinos leva a efeitos aditivos ou sinérgicos, sendo que a soma da atividade de EDC combinados é superior à adição das suas atividades isoladas. <sup>15</sup> Outro fator e o facto que também podem induzir efeitos adversos em concentrações em que não se tenha observado qualquer efeito a nível individual.
- **Concentração do EDC:** os EDC encontram-se normalmente em quantidades baixas no meio ambiente, e acredita-se que os efeitos que possam induzir não são preditos para doses mais elevadas. No entanto, não é consensual na comunidade científica a relação dose-efeito de um EDC dado que esta depende da sensibilidade do organismo e muitos compostos apresentam uma relação dose-efeito não linear e não monotónica.
- **Género do organismo exposto ao EDC;**
- **Duração da exposição ao EDC;**
- **Latência de exposição ao EDC:** os efeitos disruptores podem não surgir durante o período de exposição mas sim manifestarem-se muito tempo depois, podendo ocorrer situações em que a exposição ao EDC seja na infância e os efeitos negativos surgirem na vida adulta. <sup>15</sup>

A crescente preocupação com a presença de EDC nos ecossistemas aquáticos tem sido o foco de muitas organizações governamentais e não-governamentais, como a OMS, UE USEPA e a Sociedade de Endocrinologia.

No que diz respeito a UE, esta tem respondido em vários sentidos: promoção da investigação científica, regulamentação efetiva dos disruptores endócrinos e no desenvolvimento da cooperação internacional.<sup>16</sup>

Nas últimas décadas, a UE tem vindo progressivamente a atualizar o seu poder legislativo no que diz respeito aos produtos químicos, incluindo os que apresentam propriedades desreguladoras do sistema endócrino, com o objetivo de assegurar a proteção da saúde humana, da saúde animal e do meio ambiente. Como resultado, foram postos em prática vários regulamentos e diretivas.<sup>16</sup>

Primeiramente foi implementada a Diretiva 2000/60/CE de 23 de outubro, que estabelece a estratégia contra a poluição da água por substâncias de alto risco de forma a alcançar um bom estado ecológico e químico das águas. A partir daí os Estados Membros e Estados Associados estabeleceram programas de monitorização da qualidade da água.<sup>20</sup>

Posteriormente foi executada a Diretiva 2008/105/CE na qual foi definida a primeira lista de substâncias prioritárias, que deviam ser monitorizadas. Essa lista conta com a identificação de 33 elementos e da qual não consta o EE2, composto abordado neste estudo.<sup>20</sup>

Mais tarde, no que diz respeito às substâncias prioritárias no domínio da política da água, as Diretivas 2000/60/CE 2008/105/CE apresentaram uma nova lista de substâncias prioritárias, com um total de 45 elementos. No entanto dentro destes 45 elementos não consta o composto em estudo. Ambas as Diretivas foram alteradas pela Diretiva 2013/39/EU. Esta diretiva de 2013 foi muito importante no domínio da política da água uma vez que impulsionou a chamada “Watch List”, primeira lista de vigilância. Esta lista tem um total de 10 substâncias a monitorizar, nas quais está incluído o EE2, e tem por objetivo recolher dados com vista a ser úteis no futuro para avaliações de priorização no domínio da água.<sup>20</sup>

## **2. 1 Presença de EDC no meio ambiente e eventuais fontes de contaminação**

É possível encontrar EDC em muitos produtos utilizados no quotidiano pelo Ser Humano, sendo exemplo disso os plásticos, produtos químicos industriais, eletrodomésticos, móveis, têxteis e vestuário, produtos farmacêuticos e veterinários, cosméticos e produtos de cuidados pessoais, produtos agrícolas entre outros.<sup>15</sup>

As intensas atividades humanas, nas últimas décadas, têm afetado severamente o meio aquático, como é demonstrado em muitos estudos que provam a presença de EDC no meio aquático, mas também no ar e no solo.<sup>15</sup>

A contaminação de compostos disruptores endócrinos e de outros poluentes químicos em águas, sobretudo em águas potáveis, é um problema ambiental grave e uma ameaça para a saúde pública.<sup>21</sup>

A água é um recurso natural limitado, sendo um bem essencial à sobrevivência do Ser Humano e para as diversas espécies que habitam no planeta Terra. A sua quantidade e qualidade devem ser preservadas para as espécies que dela dependem para garantir a salvaguarda da vida de gerações futuras. Neste sentido, muitos investigadores têm direcionando os seus estudos para verificar a qualidade da água de modo a evitar complicações para a saúde humana e preservação dos ecossistemas.

A maior parte dos EDC presentes no meio aquático são provenientes de atividades antropogénicas. Exemplos disso são: agricultura, pecuária, indústria farmacêutica e alimentar e a construção. Estes compostos podem ser introduzidos no meio aquático por diversas rotas, incluindo descargas diretas de águas residuais e industriais, descargas de efluentes de ETAR, efluentes agrícolas para rios e escoamento superficial após eventos de chuva.<sup>22 15</sup> Desta forma, os disruptores endócrinos podem entrar na cadeia alimentar humana através da ingestão de água ou de comida (peixes) que estejam contaminadas.<sup>23 15</sup>

No entanto, existem outras vias de contacto como por exemplo, contacto com a pele ou inalação, por via intravenosa ou ainda por via placentária e amamentação.<sup>15</sup>

Como consequência tem sido possível identificar diferentes EDC em diversos ecossistemas aquáticos desde águas superficiais (rios, lagos, mar, entre outros) a águas subterrâneas, em concentrações que variam de microgramas por litro ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ ) a miligramas por litro ( $\text{mg.L}^{-1}$ ).<sup>22 23</sup>

Uma das grandes preocupações das autoridades responsáveis em questões de política da água é o facto de, recentemente, muitos EDC incluindo produtos farmacêuticos, plásticos e pesticidas, terem sido detetados em fontes de água potável em todo o mundo, particularmente na China, Japão, Coréia do Sul, Espanha, Singapura, EUA. Em 2009 um estudo realizado em EUA revelou que os EDC foram detetados em todo o abastecimento de água potável de cerca de 28 milhões de americanos.<sup>23</sup>

Em 2008, um grupo de investigadores portugueses, estimou a distribuição de alguns EDC no rio Mondego. Essa investigação revelou que estas águas também estão poluídas com alguns EDC (bisfenol A, fitoestrogénios).<sup>24</sup>

### **3. Estrogénios**

Os estrogénios esteroides podem ser classificados quanto à sua origem: em naturais ou sintéticos. Ambas as classes podem atuar como EDC, isto é, podem induzir alterações no funcionamento do sistema endócrino humano e de espécies não humanas. Assim, de seguida, serão descritas algumas características destes compostos.<sup>25</sup>

### 3.1 Estrogénios esteroides naturais

Os estrogénios naturais são hormonas esteroides biologicamente ativas, produzidas nos órgãos sexuais, ovários e testículos, podendo também a sua síntese ocorrer em tecidos não endócrinos, como o fígado, tecido adiposo e cérebro. Estas hormonas interagem com os recetores celulares de células alvo, regulando principalmente a diferenciação sexual e ajudando no desenvolvimento embrionário. Possuem ainda efeitos ao nível da formação óssea, sistema cardiovascular, imunitário e neurológico. <sup>26</sup>

Os estrogénios presentes naturalmente no organismo humano são o estriol (E3), estrona (E1) e o  $17\beta$ -estradiol ( $17\beta$ -E2) sendo este último o mais potente. Caracterizam-se pela presença de uma estrutura molecular tetracíclica que compreende 4 anéis (um fenólico, 2 ciclo-hexanos e um ciclo-pentano) e são biossintetizados a partir do colesterol. As diferenças estruturais entre eles ocorrem no anel D nas posições do C16 e C17, como ilustra a figura 2. <sup>25 26</sup>

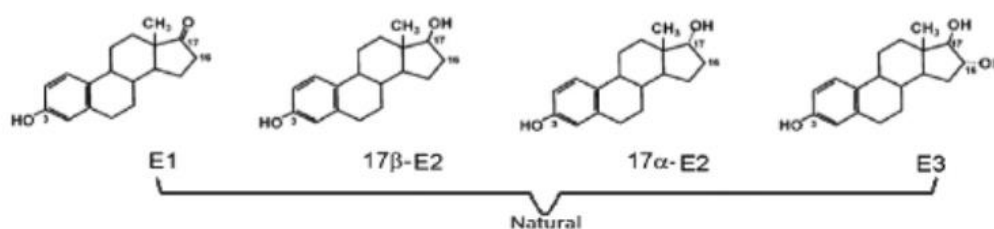


Figura 2- Estrutura química de alguns estrogénios naturais. Fonte: <sup>25</sup>

Relativamente às propriedades físico-químicas dos estrogénios naturais, é de salientar que estes têm uma solubilidade superior (aproximadamente 13 mg/L) à dos estrogénios sintéticos. No que se refere à pressão de vapor, os estrogénios naturais apresentam pressões de vapor baixas, que rondam os  $2,3 \times 10^{-10}$  e os  $6,7 \times 10^{-15}$  mm Hg, indicando uma baixa volatilidade. Outra propriedade físico-química bastante descrita para estes estrogénios é o coeficiente de partição octanol/água ( $\log K_{ow}$ ). Este coeficiente é definido como a proporção da concentração de um composto em *n*-octanol e água em condições de equilíbrio a uma determinada temperatura, traduzindo-se como uma medida de lipoficidade e sorção de um composto, sendo inversamente proporcional à solubilidade em água. Os valores do  $\log K_{ow}$  dos estrogénios naturais são 2,81 para o E3, 3,43 para o E1 e 3,94 para o E2. <sup>27</sup>

O processo de síntese destas hormonas esteroides consiste na aromatização (1ª etapa da sua formação) do anel A da testosterona/androstenediona, sendo esta reação catalisada pelo complexo enzimático P450 aromatase (ou CYP19) monooxigenase, utilizando como substratos NADPH e oxigénio molecular. A estrona e o estradiol são sintetizados a partir de três reações de hidroxilação sequenciais e posterior libertação de ácido fórmico. A primeira é obtida a partir de androstenediona e a segunda da testosterona.

A eliminação de estrogénios naturais é feita diariamente, sendo que todos os seres humanos e os animais excretam hormonas esteroides. O género, idade e ciclo reprodutivo são algumas condições que fazem com que a excreção de estrogénios possa variar. <sup>26</sup> A tabela 1 traduz a excreção urinária média de estrogénios pelo Homem. Como se pode verificar através desta tabela, as mulheres para além de produzirem uma maior quantidade de estrogénios, também os excretam em maior proporção, sobretudo, durante a gravidez.

Tabela 1- Dados da excreção de alguns estrogénios naturais pelo Homem. Fonte: Adeel et al. <sup>25</sup>

	<i>E1</i>	<i>17 B- E2</i>	<i>E3</i>
<i>Mulheres grávidas</i>	787 µg/dia	277 µg/dia	9850 µg/dia
<i>Mulheres na menopausa</i>	9,32 µg/dia	6,14 µg/dia	17,40 µg/dia
<i>Mulheres no período fértil</i>	7,00 µg/dia	2,40 µg/dia	4,40 µg/dia
<i>Mulheres durante a menstruação</i>	3,0 µg/dia	8,00 µg/dia	4,80 µg/dia
<i>Homens</i>	3,50 µg/dia	1,83 µg/dia	3,21 µg/dia

Apesar de os estrogénios naturais terem um tempo de semi-vida entre 2 a 6 dias, como são continuamente e diariamente excretados para o meio ambiente faz com que tenham um carácter de persistência.

### 3.2 Estrogénios sintéticos

Os estrogénios sintéticos interferem com o funcionamento normal do sistema endócrino, isto é, competem com as hormonas endógenas, imitando ou bloqueando a sua ação. Podem, ainda, interferir na síntese e metabolismo das hormonas endógenas ou na síntese de recetores hormonais específicos. Tal deve-se ao facto de os estrogénios sintéticos serem bastante semelhantes em estrutura e função, sendo apenas necessárias pequenas concentrações dos mesmos para que ocorram efeitos adversos no organismo. <sup>26</sup>

Diversos estudos apontam que os estrogénios sintéticos são mais estáveis em ambientes aquáticos do que os estrogénios naturais e por isso tem um carácter de persistência superior.

É possível encontrar estrogénios sintéticos na constituição de diversos métodos contraceptivos, tais como a pílula, implante intradérmico, anel vaginal, adesivo transdérmico e, ainda, em formulações de terapia hormonal de substituição.

Das múltiplas versões de contraceptivos orais sintéticos disponíveis no mercado, os mais utilizados são os contraceptivos que combinam estrogénios e progestativos, sendo que o estrogénio é

responsável pelo controlo do ciclo menstrual, enquanto o progestativo garante, principalmente, o efetivo contraceptivo. No que diz respeito aos estrogénios sintéticos, o mais utilizado é o 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2), sendo o mais potente. As pílulas contraceptivas combinam diferentes quantidades de estrogénios e progesterona, podendo variar as concentrações de 15 a 50  $\mu$ g de EE2 por comprimido.<sup>18</sup>

#### 4. Presença de estrogénios naturais e sintéticos em recursos hídricos

Relativamente à presença de estrogénios em águas, os principais estrogénios naturais encontrados são o E3, E1 e o 17 $\beta$ -E2. Por sua vez, o EE2 (figura 3) é o estrogénio sintético mais comumente detetado em recursos hídricos e um dos mais usados nas formulações modernas de pílulas contraceptivas combinadas.<sup>17 28</sup>

Segundo Vilela et al<sup>17</sup>, embora a população mundial descarte aproximadamente 30,000 Kg/por ano de estrogénios esteroides naturais e cerca de 700 kg/por ano de estrogénio sintético, o EE2, os dados dos EUA e da EU revelam que a descarga anual de estrogénios provenientes de animais é o dobro da humana.<sup>25</sup>

Deste modo, são vários os estudos na qual a concentração de alguns destes EDC é quantificada.

Tabela 2. Concentração (ng/L) de vários estrogénios em amostras de água. Adaptado de Vilela et al.<sup>17</sup>

País	Amostra de água	E1	E2	E3	EE2
<i>França</i>	Água de esgoto	40	21	*	5
<i>Itália</i>	Água de esgoto	52 $\pm$ 22	12 $\pm$ 5	80 $\pm$ 48	3 $\pm$ 2,6
<i>Portugal</i>	Águas superficiais (Formosa)	0,9-2,0	4,7-10,1	*	14,4-25
<i>Espanha</i>	Águas superficiais	22	<2,5	<2,5	<2,5
<i>Inglaterra</i>	Águas superficiais	*	*	*	2-15

\*-não quantificado

## 5. 17 $\alpha$ -Etinilestradiol (EE2)

O 17 $\alpha$ -etinilestradiol ou EE2 é classificado como um estrogénio esteroide sintético, derivado do estrogénio esteroide natural, 17 $\beta$ -E2.<sup>18</sup> O EE2 apresenta uma estrutura tetracíclica (derivada do ciclopentanoperhidrofenantreno) que consiste em 3 anéis de 6 carbonos, sendo um deles um anel fenólico aromático, e ainda, um anel de 5 carbonos. Esse anel fenólico aromático é responsável pela atividade biológica, isto é, proporciona atividade estrogénica, sendo que a presença do grupo etinilo no carbono 17 potencia a absorção por via oral devido ao facto de inibir o metabolismo hepático de primeira passagem. A fórmula molecular do EE2 é C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> e a sua estrutura molecular, apresentada na figura 3, é semelhante à do E2.



Figura 3- Estrutura química do E2 e do EE2. Fonte e adaptação: <sup>18</sup>

O EE2, quimicamente é um 19-nor-17 $\alpha$ -pregna-1,3,5(10)-trien-20-eno-3,17-diol, e sendo uma hormona biologicamente ativa é amplamente usada em formulações de contraceptivos orais combinados. É também usada na síndrome de menopausa e pós-menopausa, terapia de reposição fisiológica em estados de deficiência, tratamento do cancro da próstata e cancro da mama em mulheres na pós-menopausa e na osteoporose. Do mesmo modo é usada de forma a melhorar a produtividade da pecuária ao promover o crescimento, prevenir e tratar distúrbios reprodutivos.<sup>18</sup>

As propriedades físico-químicas do EE2 (tabela 3) influenciam o seu comportamento e a sua distribuição no meio ambiente. O EE2 é pouco solúvel em etanol (1 parte em 6 partes de etanol) e apresenta uma solubilidade relativamente baixa água (4,8 mg/L a 20°C) em comparação com os estrogénios naturais.<sup>18</sup> O EE2 é um composto não-polar e hidrofóbico, com elevado potencial de adsorção à matéria orgânica sólida pelos valores de Log K<sub>ow</sub> superiores a 10<sup>4</sup> relatados em vários artigos. O facto de o EE2 ser um ácido fraco (pka elevado) evidencia a sua alta resistência a biodegradação e a sua tendência para bioacumular-se no tecido adiposo dos seres vivos e, ainda, no meio ambiente. A tabela 3 resume outras características físico-químicas importantes do EE2.

Tabela 3- Tabela resumo de algumas características físico-químicas do EE2

<i>Propriedades Físico-químicas</i>		Referencias
Peso molecular	296,4 g/mol	18 , 23 , 28
Log K <sub>ow</sub>	4,14 ; 4,12	18 , 23 , 28
Solubilidade em água (mg/L)	4,8 (a 20°C)	18 , 28 , 23
	1,16 x 10 <sup>2</sup> (a 25°)	
Pressão de vapor/Volatilidade	4,5 x 10 <sup>-11</sup> mm Hg	28
K <sub>oc</sub> (Coeficiente de sorção ao solo)	4,766 x 10 <sup>4</sup>	23

A elevada persistência no meio ambiente é demonstrada pelo seu tempo de meia-vida de cerca de 81 dias em condições aeróbias. Isto aliado ao facto de ser utilizado de forma massiva em todo o mundo e da sua remoção não ser total, faz com que seja um dos EDC mais encontrados em águas.<sup>29</sup>

Diversos estudos, apoiados com testes *in vitro*, mostraram uma maior potência estrogénica do EE2 em relação a outros estrogénios, sendo estabelecida uma ordem crescente de potência estrogénica, cuja ordem é a seguinte: E1<E2<EE2. O mesmo se verificou em testes *in vivo* realizados em peixes, o quais demonstram que o EE2 é 11 a 30 vezes mais potente do que o E2, enquanto que o E2 é 2,3 a 3,2 vezes mais potente que o E1.<sup>18</sup>

Na espécie humana, a afinidade do EE2 para os recetores estrogénicos é uma a duas vezes superior à do E2, podendo indicar que o EE2 pode ser um componente estrogénico mais potente em termos de desencadeamento de uma resposta estrogénica.<sup>18</sup>

A excreção humana do EE2 por via urinária é uma das principais vias de entrada deste composto (figura 4) nas ETAR, sendo que são as mulheres, quem excreta maiores proporções, sobretudo, as que usam métodos contraceptivos com estrogénios e durante a fase da gravidez. Isto, aliado ao facto do EE2 não ser totalmente removido nas ETAR contribuí para que esta substância seja uma das principais fonte de contaminação dos ambientes aquáticos. <sup>30 18</sup>

No entanto, existem outras portas de entrada do EE2 no meio ambiente, como ilustra a figura 4.

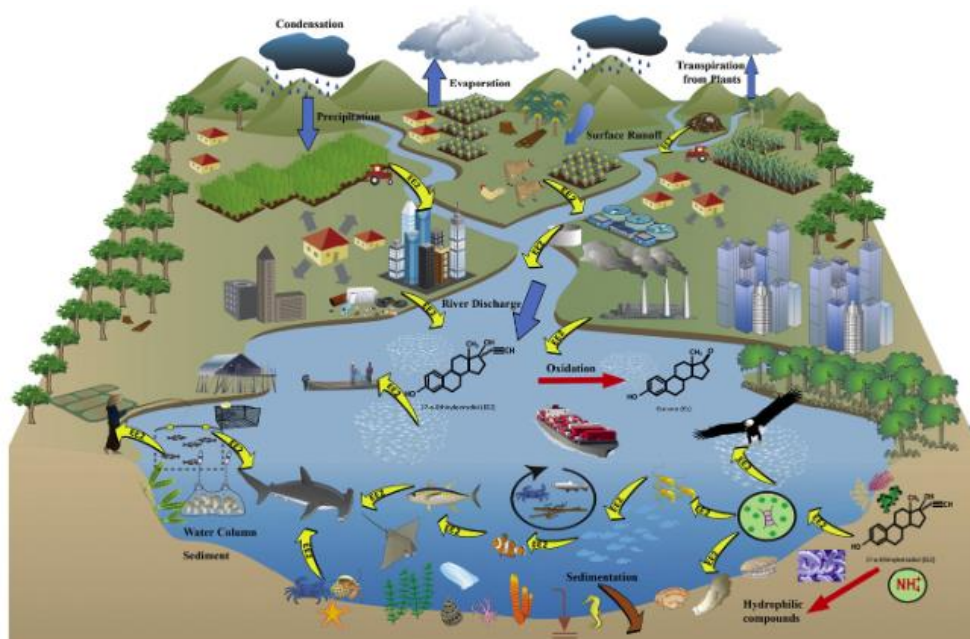


Figura 4- Vias de entrada do EE2 no ambiente e a sua distribuição. Fonte:<sup>18</sup>

O EE2 antes de ser excretado na urina, é metabolizado (Figura 5) e torna-se um conjugado sulfato ou glucuronídeo que é biologicamente inativo e solúvel em água. Contudo, devido à capacidade da bactéria *Escherichia coli* reconjugar os metabolitos do EE2 por ação da b-glucuronidase e sulfatase, os conjugados são convertidos de volta em estrogénios livres. <sup>18</sup>

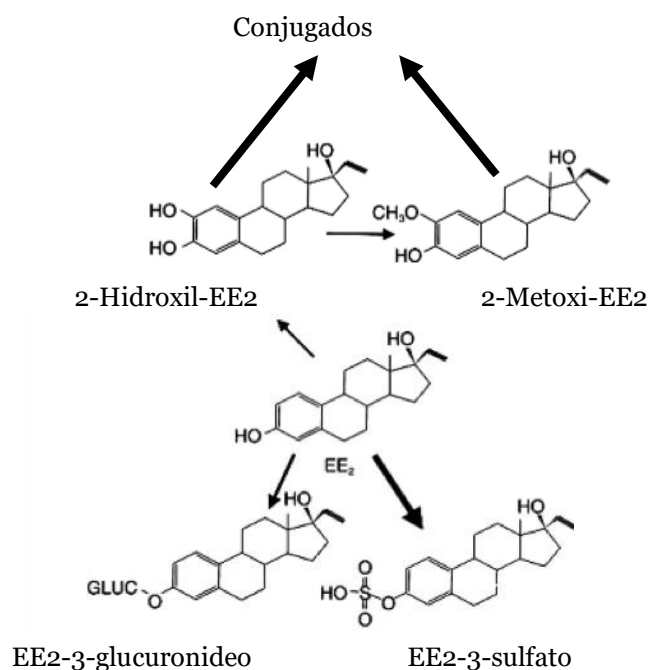


Figura 5-Principais vias metabólicas do EE2. Fonte <sup>18</sup>

## **6. Determinação e remoção do 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2) em águas**

Uma vez que existem várias consequências associadas à presença de disruptores endócrinos no meio ambiente e das ETAR serem consideradas uma das principais fontes de contaminação do EE2 devido à sua remoção incompleta deste composto das águas, várias equipas de investigadores trabalham na evolução das técnicas/métodos de remoção das substâncias do ambiente. <sup>29</sup>

A presença de EE2 e de outros estrogénios esteroides nas ETAR deve-se, principalmente, às fontes municipais, nas quais são lançados por excreção humana como glucuronídeos inativos e conjugados de sulfato ou na sua forma livre. <sup>30 18</sup>

No entanto, a indústria farmacêutica também é responsável pela presença de estrogénios esteroides nas ETAR, na medida em que descartam subprodutos ou produtos intermediários de pílulas anticoncepcionais. Estes produtos acarretam uma dificuldade acrescida pelo facto de serem difíceis de degradar microbiologicamente, devido à sua complexidade, e não serem biodegradáveis nas águas. <sup>31</sup>

Por outro lado, a prática de diagnóstico laboratorial nos hospitais também contribuiu para a presença de estrogénios esteroides nas águas na medida que as amostras de urina de pacientes e de grávidas são descartadas nas ETAR. <sup>31</sup>

O tratamento convencional/típico aplicado às ETAR não foi desenhado com o objetivo de remover EDC, incluindo os estrogénios esteroides, conseguindo-se apenas uma remoção parcial destes compostos. Esse tratamento convencional engloba, maioritariamente, 3 fases: o tratamento preliminar, o tratamento primário e o tratamento secundário/biológico.

Várias investigações têm sido realizadas com o intuito de avaliar quais as técnicas de remoção mais eficazes para estes compostos.

Podem-se distinguir três tipos de processos para a remoção de substâncias de recursos hídricos: processos físicos, químicos e biológicos. Os processos físicos incluem absorção, nanofiltração, ultrafiltração e ultrasonicação. Já nos métodos químicos destaca-se a fotocatalise, degradação fotolítica, ozonação. Quanto aos métodos biológicos, usa-se a degradação microbiológica e degradação por enzimas ligninólíticas. <sup>26</sup>

No entanto, são múltiplos os fatores que influenciam a remoção de EE2 nas ETAR, nomeadamente, o tipo de processo de tratamento implementado, tempo de retenção, retenção hidráulica e temperatura. <sup>26</sup>

## 7. Impacto da presença de EE2 em águas na biota

Inúmeros estudos têm-se focado na potencial toxicidade dos compostos estrogénicos em diversos organismos vivos, sendo que muitos desses estudos de facto provam-na.<sup>18</sup>

Neste âmbito, um dos esforços que a comunidade científica tem feito nesta temática é no desenvolvimento de biomarcadores que são usados na avaliação do risco e dos efeitos causados pelo EE2 em ambientes aquáticos.<sup>18 32</sup> Neste contexto, um dos biomarcadores mais estabelecidos para a avaliação da atividade estrogénica em peixes é a vitelogenina, sendo efetuada a determinação da sua expressão em peixes machos.<sup>32</sup>

A vitelogenina é uma fosfolipoglicoproteína produzida nos hepatócitos de fêmeas ovíparas vertebradas adultas, durante a maturação dos oócitos. A sua expressão é ativada em resposta à sinalização de estrogénios por ligação aos seus recetores nucleares presentes nos hepatócitos. Após a sua síntese e exocitose nos hepatócitos, a vitelogenina é transportada para a corrente sanguínea e conduzida até aos ovários, onde é incorporada pelo oócito e subsequentemente utilizada para formar o vitelo, que é um constituinte do ovo, composto por nutrientes, lípidos e proteínas, sendo utilizado pelo embrião até que este seja capaz de se alimentar.<sup>32</sup>

Os níveis de vitelogenina podem ser influenciados através da interferência de substâncias estrogénicas, como é o caso do EE2, sendo esta substância considerada um biomarcador de exposição, usado para monitorizar os níveis em que as mesmas substâncias estão presentes no ambiente, pois a sua presença no sangue indica o contacto com substâncias estrogénicas. Normalmente, a vitelogenina é apenas encontrada em peixes fêmeas adultas durante a época de reprodução. No entanto, esta proteína pode ser induzida em peixes fêmeas juvenis e em peixes machos quando expostos a componentes estrogénicos. Nos machos, ao contrário do que acontece nas fêmeas, a vitelogenina não pode ser incorporada nas gónadas e, por isso, acumula-se no plasma. Desta forma, o aumento da concentração plasmática de vitelogenina em peixes machos é considerado um indicador de contaminação de água com compostos estrogénicos.<sup>32</sup>

A partir dos diversos estudos dos efeitos da exposição de animais aquáticos ao EE2, constatou-se que umas das consequências mais observadas é o aumento da expressão de vitelogenina em peixes machos.

A tabela 4 descreve sucintamente algumas investigações efetuadas sobre a exposição a EE2 em diferentes concentrações, por diferentes espécies.<sup>18</sup> Destes estudos, foi possível constatar que bastam pequenas concentrações de EE2 presente em recursos aquáticos para induzir a síntese de vitelogenina ou o seu aumento em determinadas espécies.

Tabela 4- Tabela de alguns estudos que expressaram aumento da síntese da vitelogenina. Tabela adaptada: Aris et al. <sup>18</sup>

<i>Autor do estudo</i>	<i>Ano do estudo</i>	<i>Descrição do estudo</i>
Larsson et al.	1999	Detetada uma quantidade substancial (1,3 mg/mL) de vitelogenina em plasma de peixes jovens da espécie <i>Oncorhynchus mykiss</i> depois da exposição a águas residuais contaminadas com cerca de 4,5 ng/L de EE2.
Örn et al.	2003	Observado um aumento de vitelogenina em peixes zebra jovens quando estes estavam expostos a concentrações de 1-25 ng/L de EE2
Versonnen et al.	2004	Verificaram-se concentrações de vitelogenina significativamente maiores quando enguias europeias estiveram expostas durante 9 dias a concentrações de 10 µg/L de EE2, em comparação com outros peixes, cujas concentrações de vitelogenina foram relativamente mais baixas.
Angus et al.	2005	Detetados níveis plasmáticos de vitelogenina em peixes-mosquitos machos jovens após exposição a EE2 numa concentração de 1.0 µg/g. Concluiu-se que quanto maior for a concentração de EE2, maior é o nível plasmático de vitelogenina detetado.
Peter et al.	2010	A exposição a diferentes concentrações (1, 10 e 100 ng/L) de EE2 culminou no aumento de vitelogenina nos tecidos ováricos de fêmeas <i>Fundulus heteroclitus</i> após 52 semanas de exposição. Contudo, num estudo anterior (em 2007), o mesmo autor concluiu que a exposição de 100 ng/L de EE2 durante 21 dias a peixes adultos da mesma espécie levou à indução de vitelogenina
Zha et al.	2008	O estudo envolvendo peixes chineses ( <i>Gobiocypris rarus</i> ) demonstrou que os níveis plasmáticos de vitelogenina nos peixes machos aumentaram de forma significativa depois de 21 dias de exposição ao EE2. Mais concretamente, o grupo experimental revelou 600 ng/mL em comparação com os 130 ng/ml. Já no que diz respeito às fêmeas, o grupo experimental revelou 640 ng/mL enquanto que o grupo de controlo manifestou 300 ng/ml
Saaristo et al.	2010	A exposição a 41 g/L de EE2 entre 10 a 31 dias em peixes chineses ( <i>Gobiocypris rarus</i> ) alterou alguns parâmetros. Verificou-se indução de vitelogenina, a diminuição do índice hepatossomático e ainda o aumento do índice gonadossomático dos peixes.

Visto que os peixes são a espécie mais estudada no que diz respeito à problemática da presença de compostos estrogénicos nas águas, várias alterações ocorrem nos peixes expostos comparativamente aos que não foram sujeitos a exposição a estrogénios. Entre elas, destaca-se a alteração na estrutura e morfologia dos órgãos reprodutores, completa feminização de peixes machos, diminuição da produção de espermatozoides e de óvulos, redução da fecundidade e fertilidade. Deste modo, é afetado o desenvolvimento, taxa de sobrevivência e sucesso reprodutivo das espécies em questão.<sup>18</sup>

Um dos estudos neste âmbito evidenciou alterações no sistema reprodutor em peixes-zebra (*Danio rerio*) quando estes foram expostos a 4ng/L de EE2 durante o período de diferenciação sexual. Vários parâmetros foram analisados pelos autores. Relativamente ao peso corporal, a presença de EE2 nas águas induziu um aumento do peso corporal das fêmeas, enquanto que nos machos, o aumento do peso corporal só se manifestou após um longo prazo de exposição a EE2. Os autores citaram outros estudos que evidenciavam que a exposição a estrogénios promovia aumento do peso corporal não só em peixes-zebra mas também em espécies como: *Gasterosteus aculeatus*, *Anguilla anguilla*, *Perca flavescens*, e *Carassius auratus auratus*.<sup>33</sup>

No que diz respeito à proporção sexual, o grupo controlo apresentou uma proporção da razão sexual fenotípica masculina para feminina de 1:1; já no grupo exposto ao EE2 observou-se um aumento, embora não estatisticamente significativo, de fêmeas. Quanto ao peso dos órgãos sexuais, verificou-se que em exposições a longo prazo (60 dias) ao EE2, tantos os testículos como os ovários seguiam a tendência para ganho de peso.<sup>33</sup>

Neste estudo, observou-se também que, após 35 dias de exposição ao EE2 alguns peixes machos já tinham completado o seu processo de diferenciação testicular. Nas fêmeas, observou-se um declínio no volume relativo de gonócitos indiferenciados no grupo exposto ao EE2, indicando que a exposição aos estrogénios pode acelerar o processo de maturação das gónadas.<sup>33</sup>

Num outro estudo, também envolvendo peixes-zebra (*Danio rerio*), os embriões estiveram expostos ao EE2 (0; 0,1; 1; 25 ng/L) até 3 meses após a fertilização e foram avaliados os efeitos no crescimento e desenvolvimento dos peixes, como por exemplo, o desenvolvimento das gónadas e também o conteúdo de vitelogenina. Posteriormente, o sucesso reprodutivo foi avaliado após um período de recuperação de 5 meses. Assim, foi observado que a exposição ao EE2 interferiu no crescimento normal, havendo uma redução significativa no comprimento total do corpo e do peso em peixes-zebra expostos a 25 ng/L deste estrogénio. Os níveis aumentados de vitelogenina registaram-se mesmo na concentração mais baixa de EE2 ao longo dos 3 meses de exposição. Observou-se também um aumento, dependente da concentração, no número de peixes sem gónadas macroscopicamente reconhecidas. Após o período de recuperação, demonstrou-se que a exposição a EE2 nas concentrações mais elevadas levou a alterações do número de fêmeas de desova e na produção reduzida de ovos, sugerindo que o potencial de reprodução das populações de *Danio rerio* pode ser perturbado por uma exposição a longo prazo a EE.<sup>34</sup>

Em 2002, Scholz e Gutzeit levaram a cabo uma experiência que consistiu na exposição de machos juvenis da espécie Medaka (*Oryzias latipes*) a EE2, por um período de dois meses. O estudo abrangeu peixes recém-nascidos que foram expostos num sistema semi-estático, seguido de um período de recuperação de 6 semanas, de forma a detetar efeitos a longo prazo na diferenciação sexual. Os parâmetros monitorizados foram os seguintes: taxa de sobrevivência após exposição, razão sexual, comprimento corporal e peso, produção de ovos, expressão do gene da aromatase. No que diz respeito aos resultados obtidos (tabela 5) destaca-se que a taxa de sobrevivência foi indistinguível entre os grupos experimental e controlo, nas três dosagens de exposição (1, 10 e 100 ng/L). Quanto ao comprimento corporal e ao peso dos peixes (tabela 6), não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Desta forma, foi possível aferir que as concentrações de exposição ao EE2 foram abaixo de níveis de toxicidade aguda, dado que nem a taxa de sobrevivência, nem a taxa de crescimento foram afetadas.<sup>35</sup>

Tabela 5- Efeitos da exposição ao EE2 na taxa de sobrevivência e rácio sexual. Fonte: Scholz et al.

35

Concentração de exposição ao EE2 (ng/L)	Número de peixes expostos	Número de peixes sobreviventes	de XX-fêmeas	XY-fêmeas de sexo revertido	XY-machos
0	25	21	11	-	10
1	50	43	19	-	24
10	50	48	26	-	22
100	50	46	22	24	-

Tabela 6- Efeitos da exposição ao EE2 nos parâmetros de crescimento (peso e comprimento). Fonte: Scholz et al. <sup>35</sup>

Concentração de exposição ao EE2 (ng/L)	Peso das fêmeas - XX (mg)	Comprimento das fêmeas (cm)	Peso dos machos - XY (mg)	Comprimento dos machos (cm)
0	200 ±36	2,8±0,1	209±44	2,0±0,1
1	100±19	2,8±0,1	211±48	2,9±0,2
10	201±38	2,8±0,2	188±25	2,8±0,2
100	188±35	2.8±0,2	178±37	2.8±0,2

No entanto, este estudo sugere que o EE2 tem um impacto específico no crescimento das gónadas femininas, mais especificamente, reduz o crescimento ovárico. Porém não se verificou um aumento do peso do fígado com a exposição ao EE2. Neste âmbito, é de referir que se pode correlacionar o peso do fígado com o sexo fenotípico, sendo que os peixes de sexo feminino e sexo feminino invertido apresentam o peso do fígado duas vezes superior ao dos peixes machos.<sup>35</sup>

Os autores do mesmo estudo demonstraram também que a exposição a EE2 na concentração mais elevada (100 ng/L) converteu o sexo de todos os peixes machos, sugerindo uma estrutura normal de um ovário imaturo com diferentes estágios de desenvolvimento folicular. Porém, em concentrações de EE2 inferiores (1-10 ng/L), que não resultaram na reversão sexual, nenhuma alteração histológica na estrutura testicular foi observada e a fertilidade masculina parecia inalterada. Adicionalmente, foi demonstrada uma diminuição da produção de ovos nas fêmeas quando expostas ao EE2 em concentrações entre os 10 e os 100ng/L, sendo que nesta última concentração nenhum ovo foi produzido, o que afetou significativamente o processo reprodutor. Isso deve-se ao facto de haver uma ausência total de machos, conforme referido acima, necessários para a produção de ovos.<sup>35</sup>

Nas concentrações mais baixas de exposição ao EE2, aparentemente, não houve nenhuma evidência de alterações histológicas testiculares em peixes machos. Contudo, numa análise molecular detetou-se a expressão do gene da aromatase (enzima responsável pelo passo chave na biossíntese de estrogénio)s em testículos de machos expostos a 10 ng/L de EE2. Já nas fêmeas, o nível de expressão do gene aromatase foi aumentado. <sup>35</sup>

Estas conclusões confirmam o que foi observado noutros estudos, como o de Nim Rod e Benson (1998) que demonstraram uma redução na fecundidade em fêmeas expostas ao EE2. Do mesmo modo, Yamamoto (1975) mostrou que a exposição a estrogénios durante o desenvolvimento embrionário ou juvenil de peixes Medaka pode levar a reversão sexual da espécie. <sup>35</sup>

Para além do estudo descrito acima, outros também envolveram peixes Medaka machos adultos. Um desses estudos <sup>36</sup>, citado por Aris et.al <sup>18</sup> consistiu em expor esses peixes ao EE2. Os resultados obtidos demonstram que houve indução de testículo-ovário em peixes Medaka adulto quando estes eram expostos a 100 ng/L de EE2 durante um período de 4 semanas e a 20 ng/L durante 6 semanas. Adicionalmente, foi demonstrado que a exposição ao EE2 levou ao aumento da quantidade de tecidos intersticiais em machos desta espécie e, ainda, foi detetada a presença de líquido proteáceo. <sup>18 36</sup>

Outro estudo, citado por Aris et.al <sup>18</sup>, foi o estudo desenvolvido por Aoki et al. <sup>37</sup>, no qual se demonstrou que peixes tainha-cinza juvenis apresentavam cavidade ovárica e oócitos depois de 26 dias de exposição a EE2. Tal como o estudo acima referido, a exposição ao EE2 leva a alterações na morfologia dos órgãos sexuais dos peixes. Também houve estudos que revelaram que a exposição ao EE2 induzia alterações a nível do esperma, quer a redução da sua produção, quer a redução da densidade.<sup>18</sup>

Em 2015, um estudo foi realizado com o intuito de avaliar os efeitos da exposição a EE2 nas características do sêmen de tenca (*Tinca tinca*). A qualidade do esperma (quantidade e viabilidade) é um bom e confiável indicador da fertilidade masculina. Uma diminuição da taxa de fertilização em peixes pode acarretar uma redução populacional dessa espécie e, ainda, implicar consequências mais graves, incluindo a extinção da mesma. Neste estudo, usaram-se machos adultos com 2 anos que foram sujeitos à exposição a três doses distintas de EE2 (50, 100 e 500 µg/Kg) duas vezes ao dia com base no peso corporal do peixe durante 1 mês.<sup>38</sup>

Os parâmetros comprimento e peso corporal foram analisados para ambos os grupos, o controle e o experimental (exposto ao EE2). Também o CF (razão entre o peso corporal e o comprimento total x 100), TSI (razão entre o peso testicular e o peso corporal x 100), o volume de esperma, a concentração e o número de espermatozoides e parâmetros de motilidade espermática foram contabilizados (Tabela 7).<sup>38</sup>

Tabela 7- Efeitos do EE2 em diversos parâmetros na espécie *Tinca tinca*. Fonte: Oropesa et al.<sup>38</sup>

Dose	Núm	Comprim	Peso	CF(g/mm)	TSI (%)	Concentraç	Volume
expos	ero	ento	corporal			ão da de	de
ta	de	corporal	(g)			ejaculação	ejacula
	peixe	(cm)				(milhões de	ção.
	s (n)					esperma/m)	(ml)
Contr	28	24,41±1,3	370,68±54,	0,0023±6,3	0,89±0,1	3282,35±33	0,53±0,
olo	7	70	70	1x10 <sup>-5</sup>	3	9,43	12
50	14	29,23±0,	578,60±38,	0,0023±4,1	0,57±0,	1741,33±243	1,04±0,
		74*	31*	6x10 <sup>-5</sup>	04**	,13**	35
100	14	29,54±1,0	588,62±45,	0,0022±6,1	0,82±0,	2118,46±37	1,03±0,
		6**	27**	9x10 <sup>-5</sup>	04	0,62*	24
500	14	27,03±1,2	444,27±48,	0,0022±1,2	0,82±0,	3208,00±62	1,00±0,
		9	72	0x10 <sup>-5</sup>	05	5,79	27

Como é possível constatar pelos dados presentes na tabela 7, houve variabilidade no comprimento e no peso dos peixes; no entanto, essa variabilidade não foi considerável quando estes parâmetros são usados para calcular CF. Estes dados foram coincidentes com os observados noutros estudos citados, que reportam que o CF não é afetado em espécies como *Soleo senegalensis*, *Cyprinodon variegates* quando expostas a 1mg/Kg de EE2 durante 48 horas e a 0,2-3200 ng/L durante 59 dias, respetivamente.<sup>38</sup>

O grupo de peixes *Tinca tinca* expostos a 50µg/Kg apresentaram um valor de TSI significativamente menor do que o grupo de controlo, enquanto que os que estiveram sujeitos à exposição de 100 e 500 µg/Kg não tiveram efeitos significativos em comparação ao grupo de controlo. Outros resultados observados neste estudo foram que a exposição a doses entre 50 e

100µg/Kg causou uma acentuada descida da concentração de espermatozoides, em comparação com o grupo controlo, enquanto que em concentrações de exposição mais altas, 500µg/Kg, o efeito inibitório verificado. Este estudo cita uma pesquisa de Schultz et al.<sup>39</sup>, em 2003, que constatou um aumento na concentração de espermatozoides quando trutas *Oncorhynchus mykiss* estiveram expostas a 10 e 200 ng/L de EE2, dados que contrastam com os dados acima referidos. Também os parâmetros de motilidade espermática foram analisados por Oropesa et al.<sup>38</sup>, mais especificamente, velocidade curvilínea (VCL), velocidade em linha reta (VSL), velocidade média de trajetória (VAP), amplitude de deslocamento lateral da cabeça (ALH), frequência de batida cruzada (BCF) e oscilação (WOB). Destaca-se que VSL, VCL e VAP estão diminuídos aquando da exposição a 50 ng/Kg de EE2. Isto sugere que há uma resposta não monotónica nesta concentração de exposição de EE2, isto é, os efeitos provocados a uma concentração inferior podem não ser previstos em concentrações de exposição superiores.<sup>39</sup>

Em suma, em peixes tenca macho expostos intraperitonealmente a 50, 100 e 500 µg/kg de EE2 por 30 dias parecer observar-se uma resposta não monotónica na concentração espermática e parâmetros de motilidade espermática como VCL, VSL, VAP e WOB.<sup>38 39</sup>

Outros investigadores também se dedicaram ao estudo dos efeitos da presença do EE2 no meio aquático, nomeadamente, em diversas espécies de anfíbios. Para isso, basearam-se num dos biomarcadores mais sensíveis de exposição de EDC em anfíbios, a taxa de reversão de sexo masculino para feminino.<sup>30</sup>

Num dos estudos, verificou-se que em sapos *Lithobates sylvaticus* a exposição de 7,7 µg/L de EE2, correspondente à concentração EC<sub>50</sub>, calculada no estudo de Tompsett et al.(2013)<sup>40</sup>, resultou numa completa feminização, ao passo que a exposição a uma concentração a 2,3 µg/L de EE2 apenas leva a uma feminização parcial. Do mesmo modo, Berg e Gyllenhammar et al.<sup>41</sup>, estudo citado por Ramji et al.<sup>30</sup>, reportam que a exposição a baixas concentrações (1,8 ng/L) de EE2 pela espécie *Xenopus tropicalis*, durante o período de eclosão até a sua metamorfose, converteu machos em fêmeas. Além disso, os *X. tropicalis* machos que não foram convertidos no sexo feminino revelaram algumas alterações, tais como, reduzida fertilidade e menor concentração de espermatozoides em comparação com o grupo controlo.<sup>30</sup>

Estes estudos vieram complementar os resultados de Pettersson et al.<sup>42</sup> cujos resultados demonstravam alterações no que diz respeito ao número das espécies fêmeas de *X. tropicalis* e *Rana temporaria* quando expostos a 18 ng/L.

Resultados semelhantes aos acima referidos, foram reportados num estudo de 2008 envolvendo Rãs-Leopardo do Norte (*R. pipiens*), desenvolvido por Hogan et al..<sup>30</sup> De facto, a exposição destas rãs ao EE2 durante o período vulnerável de desenvolvimento fez com que o processo de metamorfose fosse mais prolongado, sendo necessário mais duas semanas para se atingir o clímax

metamórfico. Notou-se ainda o aumento do número de fêmeas em comparação com o grupo controle. <sup>30</sup>

Uma das espécies de anfíbios mais estudadas neste âmbito é a de *Rana temporária*, e tem sido reportado que a exposição a 1,08 a 80,9 µg/L aumenta a expressão hepática de VtgA2, os níveis de cálcio e, ainda, a concentração de proteína gema de ovo. <sup>30</sup>

Outros autores focaram o seu estudo no efeito da exposição a EE2 em répteis aquáticos. De facto, os répteis têm características especiais e únicas que são muito úteis no estudo dos efeitos da exposição a EDC. Um aspeto importante é que a maioria dos répteis tem determinação sexual dependente da temperatura, em condições normais. Assim, uma forma de avaliar a exposição a estrogénios ambientais é estudar a determinação sexual dos répteis, uma vez que estes contaminantes podem anular o efeito da temperatura, surgindo fêmeas em temperaturas que tipicamente levariam ao desenvolvimento de machos. Outra característica a destacar dos répteis é que a maioria são ovíparos e por isso põem ovos ricos em gema, sendo a sua avaliação uma ferramenta para medir a exposição a substâncias lipofílicas e também permite estabelecer ligações entre o meio terrestre e o aquático. Com estas características, os répteis aquáticos tornam-se um bom marcador da saúde geral dos ecossistemas, como muitos estudos demonstram. <sup>30</sup>

Neste âmbito, Matter et al.<sup>43</sup>, baseou-se na característica da determinação sexual dependente da temperatura para desenvolver o seu estudo, no qual foram expostos ovos de jacarés (*Alligator mississippiensis*) a 0,1 mg/Kg de EE2 durante o período sensível a temperatura da incubação do ovo. Verificou-se que a produção de fêmeas foi superior à de machos em temperaturas de produção de machos. <sup>30</sup>

Mais recentemente, as pesquisas sobre o impacto dos EDC deixaram de se concentrar apenas nos efeitos perturbadores desencadeados no desenvolvimento sexual ou no desempenho reprodutivo, focando-se também no seu impacto no sistema imunológico, o qual é extremamente importante para a sobrevivência dos organismos. Neste contexto, é de referir que alguns estudos já demonstraram que as células imunes dos peixes possuem recetores estrogénicos e, desta forma, os EDC podem, de facto, moldar o sistema imunológico dos peixes. <sup>44</sup>

No estudo de Rebberger et al. comparou-se a resposta de parâmetros reprodutivos e imunológicos de jovens trutas arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*) sujeitas a condições de exposição a EE2 (1,5 e 5,5 ng/L) durante 5 meses. Como a resposta de imunocapacidade dos peixes não pode ser totalmente avaliada apenas com parâmetros moleculares ou celulares, o estudo incluiu uma avaliação da resistência do hospedeiro a um patógeno, mais concretamente, a uma infeção parasitária por *Tetracapsuloides bryosalmonae*. Neste estudo, para averiguar se exposição ao EE2 afetou efetivamente o sistema reprodutor dos peixes, utilizou-se um biomarcador bem estabelecido, a expressão de vitelogenina. A este respeito, os resultados demonstraram que, após as duas semanas iniciais de exposição ao EE2, os níveis de transcrição do mRNA da vitelogenina hepática (figura 6) foram moderadamente maiores em peixes expostos a 1,5 ng/L EE2 e muito

superiores em peixes expostos a 5,5 ng/L EE2, quando comparados ao controlo. Com a continuação do ensaio, a indução de níveis de mRNA de vitelogenina hepática por EE2 foi aumentada em função da concentração e do tempo. No entanto, os níveis de vitelogenina não foram influenciados pela infeção parasitária.<sup>44</sup>

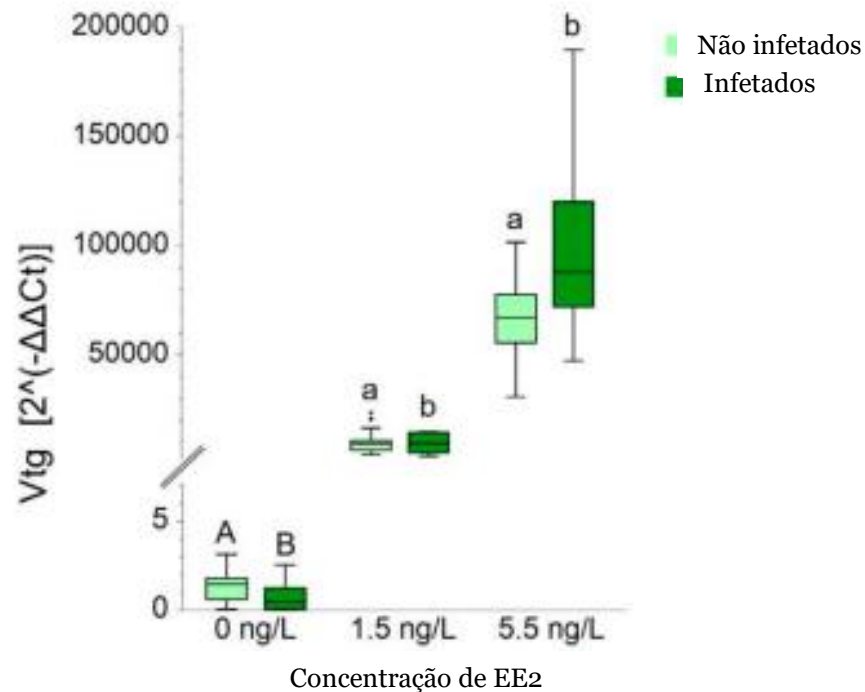


Figura 6- Transcrição do gene de vitelogenina hepática no dia 108 da investigação. Fonte: Rebberger et al <sup>44</sup>

É de destacar que, para além da análise da expressão de vitelogenina, foram analisados os níveis de transcrição de 4 ERs (recetores nucleares estrogénicos) hepáticos (figura 7), como segundo indicador para os efeitos causados pelo EE2 no sistema reprodutivo. De facto, a exposição a EE2 aumentou significativamente e de forma dependente da concentração a transcrição de ER $\alpha$ 1 e a transcrição de ER $\alpha$ 2. Pelo contrário, verificou-se que a transcrição de ER $\beta$ 2 diminuiu. No que diz respeito ao ER $\beta$ 1, não se detetaram alterações significativas. Estes resultados coincidiram com dados publicados anteriormente sobre a indução de vitelogenina em trutas expostas a EE2. <sup>44</sup>

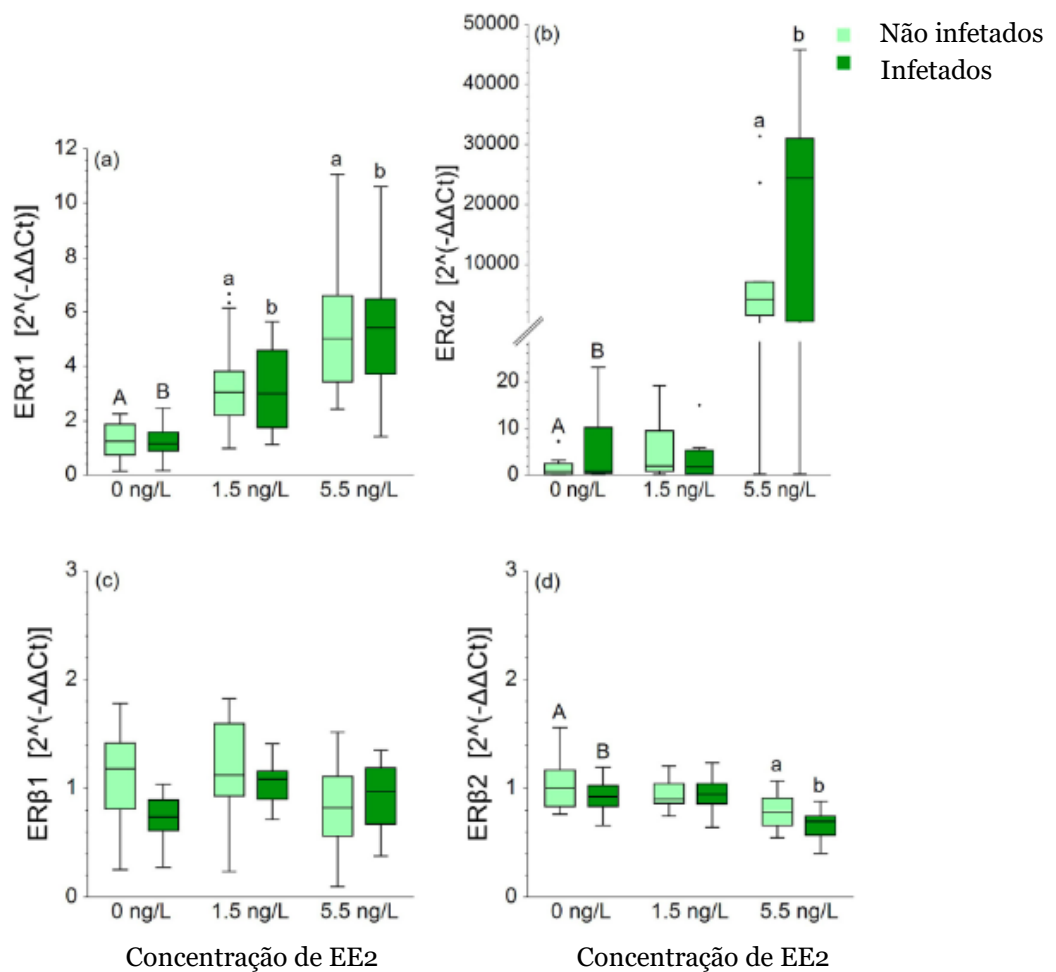


Figura 7- Transcrição genética dos 4 ERs hepáticos no dia 108 de investigação. Fonte: Rebberger et al <sup>44</sup>

Este estudo, curiosamente, mostrou uma correlação negativa entre a intensidade parasitária e os níveis de transcrição de parâmetros reprodutivos. Isto aponta para que, caso as trutas estejam sujeitas a uma maior intensidade de infecção, há uma regulação negativa dos parâmetros reprodutivos, para “alocar recursos” para ao sistema imunológico. <sup>44</sup>

Quanto à avaliação do impacto do EE2 no sistema imunológico nas trutas arco-íris foi analisado, ao nível molecular, os níveis de mRNA de 4 isoformas de ERrs do HK (análogo da glândula adrenal dos maníferos), o GPER (recetor estrogénico acoplado à proteína G) do HK e do fígado, três genes imunes Th1- e três genes imune Th2-like do HK. Ainda foram avaliados o C3-3 hepático e hepcidina. <sup>44</sup>

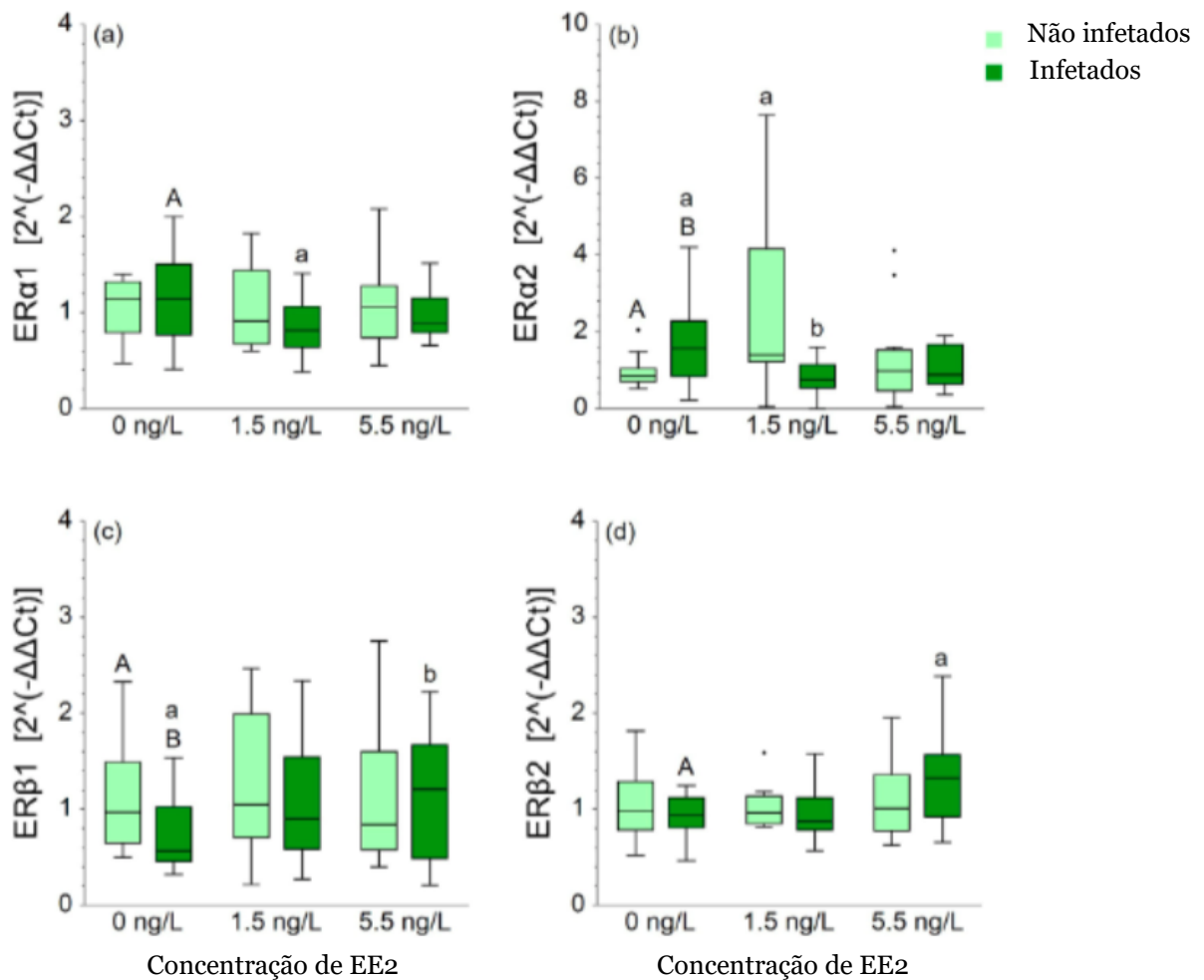


Figura 8- Transcrição genética das 4 isoformas Ers do HK no dia 108 da experiência. Fonte: Reberberger et al <sup>44</sup>

Como é possível constatar pelos gráficos da figura 8, a exposição ao EE2 por si mesma aumentou significativamente a transcrição do ERα2 do HK de peixes não infetados pelo parasita em comparação com o grupo controlo. Nos outras isoformas de ERs do HK não foram observados efeitos significativos pela exposição ao EE2 em peixes não infetados pelo parasita.

No que diz respeito a infeção pelo parasita, esta por si só aumentou significativamente os níveis de transcrição da ERα2 mas diminui a transcrição da ERβ1. Já a combinação da infeção parasitária e a exposição ao EE2 resultou numa diminuição acentuada da transcrição do ERα1 e do ERα2 do HK, ao contrário, do aumento da transcrição de ERβ1 e Erβ2 em comparação com o grupo controlo. <sup>44</sup>

Relativamente ao GPER do HK verificou-se que a exposição a EE2 por si levou ao seu aumento de forma significativa nos peixes não infetados pelo parasita em comparação com o grupo controlo. Mas em peixes infetados, expostos ao EE2 ou não, não se constatarem alterações expressivas nos

parâmetros do GPER do HK. Também o GPER hepático foi analisado, conferindo-se que a exposição ao EE2 diminuía os níveis de mRNA do GPER de peixes não infetados e também de peixes infetados em comparação com os respetivos grupos de controlo. É de realçar que a infeção parasitária por si mesma não teve efeitos nos níveis mRNA de GPER hepáticos. <sup>44</sup>

Os dados obtidos deste estudo comprovam os efeitos disruptores do EE2 no sistema reprodutor das trutas. Também foi comprovado que a exposição ao EE2 modulou os parâmetros imunes, intensidade da infeção pelo parasita, bem como a gravidade da doença (histopatologia) foram significativamente reduzidas em peixes expostos ao EE2 em comparação com os peixes de controlo infetados. <sup>44</sup>

A combinação de exposição a EE2 e infeção por parasitas foi energeticamente dispendiosa, como indicado pelos valores reduzidos da respirometria do túnel de natação. As conclusões sugerem que o EE2 exerce atividades endócrinas disruptivas e imunomodulantes em limiares de efeito comparáveis, uma vez que os parâmetros reprodutivos e imunológicos foram afetados pelas mesmas concentrações baixas de EE2. <sup>44</sup>

Outro estudo pertinente, desenvolvido pela Universidade de Ningbo, na China, também se focou na resposta imune e em outros parâmetros de jovens peixes da espécie *Pelteobagrus fulvidraco* após a exposição ao EE2. Para isso, três grupos de jovens peixes foram expostos a três diferentes concentrações de EE2 (0; 0,1 e 1 ng/L) durante 56 dias. Nesta investigação, observou-se que a exposição ao EE2 levava a um aumento do peso e do crescimento específico, mas não havia diferenças significativas nos resultados obtidos entre as concentrações de 0,1 e 1 de EE2. Parâmetros como: proteína total do soro (TP), albumina (ALB), globulina (GLOB), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), colesterol (CHOL) e triglicéridos (TG), aumentaram com o aumento dos níveis de exposição ao EE2. Pelo contrário, parâmetros como fosfatase alcalina (ALP), ácido úrico (URCA) e glicose (GLU) diminuíram com a exposição do EE2. Além disso, outras análises resultados foram realizadas (Tabelas 8 a 10). <sup>45</sup>

As tabelas seguintes (tabela 8, tabela 9 e tabela 10) resumem os dados obtidos dos diversos parâmetros analisados em diferentes grupos experimentais.

Tabela 8- Efeitos da exposição ao EE2 nos parâmetros hematológicos. Fonte: <sup>45</sup>

<i>Parâmetro analisado</i>	<i>Grupo controlo</i>	<i>Grupo exposto a 0,1 ng/L de EE2</i>	<i>Grupo exposto a 1 ng/L de EE2</i>
<i>TP (g/L)</i>	38,80±0,40	39,90±0,60	80,20±0,56
<i>ALB (g/L)</i>	11,27±0,15	11,60±0,10	28,37±0,12
<i>GLOB (g/L)</i>	37,53±0,25	38,30±0,70	28,37±0,12
<i>ALT (U/L)</i>	3,33±1,53	5,67±0,58	6,00±0,01
<i>AST (U/L)</i>	197,67±3,06	203,67±4,73	383,33±2,52

<i>ALP (U/L)</i>	42,00±0,01	36,00±0,01	22,67±0,58
<i>URCA (umol/L)</i>	22,00±1,00	16,00±1,00	11,67±0,58
<i>CHOL (mmol/L)</i>	6,49±0,04	7,67±0,02	11,70±0,08
<i>TG (mmol/L)</i>	7,46±0,05	9,44±0,06	13,95±0,0
<i>GLU (mmol/L)</i>	5,61±0,02	5,41±0,03	5,11±0,07

Tabela 9- Efeitos da exposição ao EE2 na atividade antioxidante enzimática. Fonte: <sup>45</sup>

<i>Parâmetro analisado</i>	<i>Grupo Controlo</i>	<i>Exposição a 0,1 ng/L de EE2</i>	<i>Exposição a 1 ng/L de EE2</i>
<i>SOD (U/mg prot)</i>	3,84,95±26,75	384,93±22,69	420,53±46,22
<i>CAT (U/mg prot)</i>	49,32±4,38	47,80±6,31	43,79±4,30
<i>TAOC (U/mg prot)</i>	0,66±0,19	2,45±0,55	2,50±0,97
<i>MDA(nmol/mg prot)</i>	0,71±0,18	1,39±0,26	1,56±0,47

Tabela 10- Efeitos da exposição ao EE2 na resposta imune. Fonte: <sup>45</sup>

<i>Parâmetro analisado</i>	<i>Grupo controlo</i>	<i>Exposição a 0,1 ng/l de EE2</i>	<i>Exposição a 1 ng7L de EE2</i>
<i>LZMU (U/mL)</i>	137,69±11,85	165,62±71,26	328,83±100,15
<i>CH50 (mg/mL)</i>	62,40±7,65	56,70±12,24	59,01±2,95
<i>T-Ig (mg/mL)</i>	22,89±2,75	22,70±1,28	22,25±2,51
<i>RB</i>	1,19±0,54	1,34±0,55	2,47±0,88
<i>Pi</i>	0,14±0,02	0,10±0,01	0,07±0,03

Os resultados observados ao nível dos parâmetros bioquímicos (tabela 8), incluindo proteína total do soro, albumina, globulinas, colesterol e triglicéridos vão ao encontro de outros dados

recolhidos utilizando juvenis *Acipenser sinensis*. Para além disso, verifica-se um aumento dos níveis de alanina aminotransferase e o aspartato transaminase, que têm um papel importante no metabolismo de proteínas e de aminoácidos e que podem ser libertados para o plasma caso ocorra lesão tecidual. <sup>45</sup>

Segundo Mukherjee et al <sup>46</sup>, a exposição a xenobióticos ambientais no ecossistema aquático pode gerar espécies reativas de oxigénio (ROS), os quais induzem peroxidação lipídica. Neste sentido, neste estudo, os autores procederam à avaliação dos níveis de malondialdeído, que, como é um produto da peroxidação lipídica, reflete de forma direta o nível de peroxidação lipídica, cujos valores mais altos apontam para uma maior toxicidade celular e, conseqüentemente, um dano das células mais acelerado. Em condições normais, as defesas antioxidantes dos peixes previnem a formação de níveis patológicos de ROS. Os resultados obtidos demonstram que com o aumento da exposição ao EE2 aumentam os valores deste parâmetro.<sup>45</sup>

Também para avaliar o estado do sistema imunitário, foi avaliada a lisozima, que é uma biomolécula que desempenha um papel importante na prevenção de infeções e que, por isso, é um índice convencional terminal da imunidade inata dos peixes. Neste âmbito, estes autores e também Massartt et al <sup>47</sup>, relataram um aumento da atividade da lisozima., o que pode ser uma regulação da adaptação fisiológica para a resposta à alta exigência de fatores imunológica. No entanto, outros estudos apontam para o contrário, isto é, a exposição ao EE2 induz uma diminuição da atividade da lisozima Desta forma, este estudo suporta a base multifatorial da toxicidade do EE2.<sup>45</sup>

O EE2 também tem impacto na flora. Recentemente, num estudo realizado na Suécia, verificou-se que a exposição a 7 µM de EE2 provocou efeitos negativos no seu processo de fotossíntese e de crescimento da alga verde, *Chlamydomonas reinhardtii*. Nesse estudo os autores concluíram que as descargas de EE2 nas águas residuais não tinham apenas efeitos deletérios pela remoção do CO<sub>2</sub> atmosférico mas também pela inibição do crescimento das algas.<sup>25</sup>

No entanto, é de destacar que os estrogénios podem ter efeitos estimuladores ou inibitórios no crescimento da planta, consoante a concentração de exposição, como revelam outros estudos. <sup>48</sup>Assim, com é importante aprofundar esta temática de forma que o EE2 não entre nas cadeias alimentares e, conseqüentemente, afete outros níveis tróficos.<sup>25</sup>

## **8. Impacto da presença de EE2 em águas na saúde humana**

Na era do mundo industrializado, são os vários produtos químicos, sobretudo, produtos farmacêuticos que contaminam os recursos hídricos do planeta, cuja ecotoxicidade é muitas vezes negligenciada. Um deles é o caso do impacto na saúde humana da presença de EE2 nos recursos híbridos. <sup>15</sup>

O baixo número de estudos experimentais em humanos neste âmbito, por motivos éticos óbvios, dificulta a obtenção de informação clara da associação da exposição a uma única substância a uma determinada consequência. Outra dificuldade acrescida na avaliação do efeito na saúde humana de uma determinada substância presente no meio ambiente é o facto de a exposição nunca ser só a essa substância, mas sim a uma mistura de substâncias, cuja exposição individual pode acarretar efeitos diferentes dos observados em combinação.<sup>15</sup>

A principal via de contaminação do ser humano com EE2 é a oral, mais concretamente, pelo consumo de água potável que pode estar contaminada ou, ainda, pelo consumo de peixes/animais ou plantas que foram previamente expostos ao EE2.<sup>15</sup>

Diversos estudos epidemiológicos têm sugerido que os EDC podem ter sido responsáveis por várias alterações na saúde humana. Essas alterações incluem a diminuição do número de espermatozoides, um aumento na incidência de recém-nascidos masculinos com malformações congénitas e um aumento de determinados tipos de cancro, que se sabe serem sensíveis a hormonas. Outras alterações mais controversas têm sido sugeridas, nomeadamente, problemas no desenvolvimento neuronal e no comportamento sexual.<sup>49</sup>

De acordo com a International Agency for Research on Cancer (IARC), o EE2, quer seja usado em formulações combinadas como método de contraceção oral quer seja utilizado isolado em terapia de reposição hormonal, é classificado no grupo I. Nesta classificação o grupo I corresponde a substâncias que são cancerígenas ao Homem, o grupo IIA a substâncias provavelmente cancerígenas ao Homem, o grupo IIB a substâncias possivelmente cancerígenas ao Homem e o grupo III a substâncias não cancerígenas ao Homem. De facto, dados apontam para o envolvimento dos estrogénios no desenvolvimento de cancro do endométrio, do ovário e ainda, no desenvolvimento do cancro da mama.<sup>50 51</sup>

O cancro da mama é um dos tipos de cancro que mais afeta as mulheres de todo o mundo. Anualmente são estimados cerca de 1,4 milhões de novos casos, sendo que 10% desses casos ocorrem em mulheres com idades inferiores aos 40 anos. A possibilidade de que o uso de contraceptivos hormonais possa aumentar o risco de cancro da mama já foi questionada há algum tempo, e a partir daí foram vários os autores que tentaram esclarecer o papel dos contraceptivos orais no cancro da mama.<sup>52</sup>

Morch et al<sup>53</sup>, avaliaram o uso de contraceptivos orais e o risco de cancro da mama invasivo em mulheres entre os 15 e os 49 anos na Dinamarca. Concluiu-se que o uso corrente ou mesmo o uso recente de terapia hormonal anticoncepcional está associada a um maior risco de cancro da mama do que o risco em mulheres que nunca usam métodos hormonais anticoncepcionais, sendo que o risco aumenta com a duração da sua utilização. Adicionalmente, os seus resultados sugeriram que após a descontinuação do método contraceptivo ocorre um rápido desaparecimento do elevado

risco de cancro da mama em mulheres que usaram os usaram por curtos períodos de tempo, ao contrário, das mulheres que usaram por longos períodos de tempo, em que só após 5 anos de descontinuação é o que elevado risco de cancro da mama é que desaparecia.<sup>53</sup>

Outro estudo importante sobre o impacto que o uso de contraceção hormonal pode ter no desenvolvimento do cancro da mama demonstrou que mulheres que usam de forma regular contraceptivos hormonais apresentavam um maior risco de desenvolver cancro da mama do que mulheres que não usavam, não se verificando significativas diferenças de acordo com o tipo de contraceptivo que usavam (contracetivo combinado ou contraceptivo que contém apenas progestagénios). No entanto, não se verificou que o risco aumentava com a duração da exposição. Verificou-se, ainda, que o risco de cancro da mama diminuía proporcionalmente com o número de anos depois da última utilização e que após 10 anos de descontinuação o risco associado aos contraceptivos acabava por desaparecer.<sup>52</sup>

Segundo Rolf Heuman et al.<sup>54</sup>, mulheres que usam anticoncepcionais orais têm também uma maior probabilidade de incidência de litíase biliar, sendo que se verifica a mesma tendência em mulheres sujeitas a terapêuticas estrogénicas pós-menopausa. Na investigação em causa participaram mulheres com 55, 57 e 60 anos, com sintomatologia pós-menopausa e sem evidências clínicas de litíase biliar. Estas foram sujeitas a exposição a 50 µg de EE2 de forma diária durante 3 semanas com intervalos de 1 semana sem terapia. Os resultados obtidos demonstram um aumento da fração de colesterol na biliar durante o tratamento com estrogénios.

Os autores atribuíram o aumento da incidência de cálculos biliares em mulheres que faziam terapias anticoncepcionais ao facto de ocorrerem mudanças na composição da biliar, mais precisamente, alterações no padrão de ácidos biliares e aumento do teor de colesterol. Ainda não é claro por que é que os estrogénios aumentam a concentração de colesterol na vesícula biliar, mas pressupõe-se que isso pode ser resultado de um aumento do turnover de colesterol no organismo, uma vez que já foi provado que o EE2 acelera esse turnover. Outra hipótese para explicar o aumento do colesterol é o aumento da sua síntese a nível hepático. Assim, em relação ao efeito do EE2 na formação de cálculos biliares, está reportado que o EE2 promove um aumento da saturação da biliar com o colesterol e uma diminuição da secreção de ácidos biliares.<sup>54</sup>

Estudos envolvendo o EE2 têm sido realizados em diversas espécies de roedores, uma vez que é um classe de animais reconhecida cientificamente como sendo muito semelhante ao Homem ao nível de funcionamento dos sistemas de órgãos e de terem 99% de DNA semelhante ao do Homem. Assim, é possível fazer transposição dos resultados desses estudos para o Ser Humano. Neste contexto, em 2011, em França, um grupo de investigadores desenvolveu um estudo com o objetivo de esclarecer como é que o EE2 poderia prejudicar a processo de ontogenia dos neurónios produtores de GnRH, sendo estes muito importantes para o controlo da reprodução. Para isso, três diferentes doses de EE2 foram testadas em murganhos fêmeas grávidas, sendo que a exposição ao EE2 ocorreu durante a janela de desenvolvimento da neurogénese e migração intranasal dos neurónios GnRH-1 nos embriões. Este estudo demonstrou que administração oral

de doses existentes no ambiente ou farmacológicas de EE2 a murganhos teve um impacto no número total de neurónios GnRH-1, sendo que este foi significativamente aumentado, de uma maneira dependente da dose. No entanto, a repartição de neurónios GnRH-1 ao longo de sua trajetória migratória não foi afetada pelo tratamento com EE2. O aumento da neurogênese pode ser resultado da combinação de dois processos distintos: um é o desenvolvimento acelerado da expressão génica induzida pelo EE2, e a diminuição do processo de apoptose dos neurónios produtores de GnRH, o qual tem um papel importante na determinação da dimensão neuronal. Desta forma, a exposição ao EE2 durante o desenvolvimento embrionário pode interferir com o desenvolvimento/maturação do sistema neural hipotalâmico.<sup>55</sup>

No ser humano, existem poucos dados que esclarecem sobre os efeitos da exposição a EE2 durante a gravidez. Pensa-se que na Europa e nos Estados Unidos cerca de 2% a 5% das mulheres em idade fértil use métodos contraceptivos numa fase inicial da gravidez. Nos últimos anos, tornou-se óbvio que uma gravidez e um desenvolvimento intrauterino bem sucedidos são essenciais para uma vida adulta saudável uma vez que todo o desenvolvimento inicial do feto no útero materno tem impacto no risco em desenvolver doenças em estágios mais avançados na vida.<sup>29</sup>

Desta forma, num estudo de 2019, fêmeas grávidas de murganhos foram expostas a uma concentração ambiental de 0,005 e 5 µg/kg de peso/por dia correspondente a dose referida como dose LOAEL (menor concentração na qual se verifica efeito adverso) com o objetivo de avaliar os efeitos a curto prazo da exposição ao EE2 na gravidez e no crescimento fetal. Observou-se que o tratamento com EE2 em murganhos teve consequências dependentes da dose, isto é, a exposição à dose mais alta de EE2 (5 ug) resultou na morte de quase todos os fetos, enquanto a exposição à dose mais baixa não pareceu afetar a viabilidade fetal. Contudo, o peso dos fetos e das placentas no caso da exposição à dose mais baixa de EE2 aumentaram significativamente, em comparação com o grupo de controlo. Como resultado observaram-se fetos grandes para a idade gestacional, o que está associado a um aumento do risco para o desenvolvimento de diabetes Mellitus, obesidade e síndromes metabólicas na vida adulta. Também os parâmetros hemodinâmicos das artérias umbilicais foram afetados nos fetos com dimensões aumentadas em relação à idade gestacional. Para além disto, verificou-se que ambas as concentrações de exposição ao EE2 contribuíram para a diminuição significativa do diâmetro da placenta. <sup>29</sup>

Os sistemas envolvendo fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF) constituem uma das vias envolvidas na regulação da placenta, sendo possível a sua expressão genética ser afetada por estrogénios presentes no útero. Desta forma, os autores detetaram uma expressão significativamente superior de IGF-1, um importante componente do IGF, em murganhos fêmeas sujeitas a exposição de EE2 em comparação com o grupo de controlo

Assim, averiguou-se que enquanto a dose mais alta de EE2 resultou na morte intrauterina de fetos, a dose mais baixa de EE2 levou a um crescimento fetal e placentário anormal acompanhado por uma desregulação do IGF-1. <sup>29</sup>

Outros efeitos hormonais associados à exposição ao EE2 no Homem incluem o aumento da globulina de ligação de hormonas sexuais e do angiotensinogénio e a diminuição da globulina de ligação ao corticosteroide e da hormona estimulante do foliculo no plasma. <sup>56</sup>

Estudos epidemiológicos não correlacionaram um risco acrescido de defeitos congénitos em mulheres que usaram contraceptivos orais antes da gravidez e também não sugerem quaisquer associação a defeitos de nascença quando tomadas inadvertidamente durante numa fase precisa da gravidez. No entanto, o potencial de efeitos a longo prazo da exposição gestacional por seres humanos não foi totalmente esclarecido e avaliado. Num estudo clínico envolvendo crianças cujas mães usaram contraceptivos orais durante a lactação (a partir dos 2 meses), não foram encontrados efeitos no desenvolvimento intelectual ou comportamental das crianças que foram seguidas até aos seus oito anos de idade. <sup>56</sup> No entanto, foram relatados alguns efeitos adversos na amamentação de bebés cujas mães estavam a tomar 17 $\alpha$ -etinilestradiol, incluindo icterícia e alargamento da mama. O uso de contraceptivos orais durante a amamentação pode interferir com a lactação, nomeadamente, ocorrer uma diminuição da quantidade e da qualidade do leite materno. <sup>56</sup>

## **9. Conclusão**

Uma das substâncias químicas que mais atenção e preocupação tem suscitado na comunidade científica é o EE2, uma vez que apresenta uma alta resistência à degradação e tem a tendência para ser absorvido por matéria orgânica, acumular-se em sedimentos e concentrar-se na biota.

Desta forma, o objetivo primordial deste trabalho foi esclarecer o efeito da presença do EE2 em recursos hídricos, sendo o seu principal alvo de toxicidade os animais aquáticos e, conseqüentemente, o Ser Humano.

São inúmeros os biomarcadores biológicos que têm sido desenvolvidos e usados para recolher informação sobre a toxicidade do EE2 nos organismos aquáticos, sendo um dos mais estudados a vitelogenina.

Muitos estudos relatam um aumento da vitelogenina plasmática em peixes machos e fêmeas, e alterações no funcionamento do sistema reprodutor, tais como, a diminuição da produção de espermatozoides e óvulos, aumento das proporções de peixes intersexo, uma completa feminização de peixes machos, alterações comportamentais e ainda, uma redução da fertilidade e fecundidade. Estas conseqüências podem afetar o sucesso reprodutivo e conseqüentemente a continuidade da sobrevivência da espécie. No entanto, a exposição ao EE2 pode interferir com o sistema imunológico dos seres vivos aquáticos, com parâmetros bioquímicos e com o processo de crescimento.

Quanto à exposição humana, os estrogénios esteroides, principalmente através do consumo de água ou alimentos contaminados, podem induzir menopausa prematura e podem afetar o desenvolvimento e ação do sistema reprodutivo. Podem também causar a virilização em mulheres jovens. Similarmente tem sido descrito que os estrogénios estão envolvidos no declínio na contagem do esperma e nas alterações no sistema reprodutivo masculino e na feminização dos homens.

Para além das repercussões no sistema reprodutivo, o EE2 usado como terapia oral combinada contraceptiva aumenta o risco de desencadear oncogénese.

O presente relatório teve algumas limitações uma vez que não foi possível estabelecer uma concentração mínima que relacione à exposição ao EE2 e o aparecimento de efeitos adversos uma vez que, esta relação é influenciada por vários fatores, tais como fase de desenvolvimento, duração de exposição ou a concentração da substância. Outra limitação foi o facto existir muitos estudos sobre o impacto desta substância em diversas espécies marinhas, tornando-se muito difícil abordar os efeitos encontrados em todas essas espécies. Outra importante limitação é o facto que o meio ambiente e os animais são expostos diariamente a um enorme cocktail de substâncias nocivas, o que torna extramente difícil averiguar uma relação causa - agente.

Assim, tendo em conta todos os artigos publicados sobre esta temática, é clara a grande preocupação em matéria de estrogénios, sendo crucial garantir que tanto os estrogénios provenientes de resíduos humanos e da excreção de animais sejam totalmente removidos dos recursos hídricos, para que não atinjam as águas e os alimentos, e não serem posteriormente ingeridos por animais e pelo Ser Humano.

# Capítulo II-Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

A experiência profissionalizante constitui o culminar de um percurso académico de cinco anos, sendo uma etapa decisiva e importante, enquanto complemento fundamental da formação curricular. Uma verdadeira experiência profissional é essencial na formação de um futuro farmacêutico, uma vez que lhe é exigida uma evolução mais concisa. Isto, porque se têm de aplicar, na prática, os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, obrigando, ocasionalmente, à aprendizagem de metodologias diferentes das desenvolvidas até então. A experiência profissionalizante permite, pois, a aquisição de experiência laboral, assim como a aquisição de competências no âmbito do relacionamento social antes da entrada no mercado de trabalho.

O estágio constitui, na generalidade dos casos, o primeiro contacto do estudante com a realidade laboral. Esta etapa do percurso académico mostra o atual e real mundo de trabalho, concedendo um vislumbre da atividade que será desenvolvida nos anos posteriores aos da sua formação, no âmbito, neste caso, da farmácia comunitária.

A farmácia comunitária constitui um dos vários ramos da atividade farmacêutica, sendo o mais conhecido a nível da comunidade e sendo, igualmente, o que emprega o maior número de farmacêuticos em Portugal. A sua filosofia assenta na interação com o utente, assim como na prestação, prevenção e promoção de cuidados de saúde na comunidade. A atividade farmacêutica foca-se, quer no medicamento, quer no utente, assumindo funções de prevenção, aconselhamento e acompanhamento, desde as interações medicamentosas, contraindicações e reações adversas, à seleção do fármaco mais adequado e monitorização do mesmo.

Após o contacto com a Farmácia Alla, situada na cidade de Águeda, acordou-se que seria benéfico para ambas as partes uma parceria de estágio. Esta colaboração foi desenvolvida no âmbito da Unidade Curricular Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade da Beira Interior com o objetivo de desenvolver, consolidar e aplicar todos os conceitos teóricos e práticos assimilados, bem como compreender a prática profissional em contexto real, assumindo como linha condutora permanente, uma conduta profissional, de respeito e excelência perante os demais, privilegiando sempre o bem-estar e a saúde do utente.

O presente relatório tem por objetivo descrever de forma sucinta a minha experiência profissional, na Farmácia Alla, a qual teve uma duração de cerca de 5 meses, com início a 14 de fevereiro de 2022 e concluída a 24 de junho de 2022, totalizando, aproximadamente, 800 horas, sob a orientação do Dr. Henrique Almeida Vieira, farmacêutico adjunto.

## 2. Farmácia Alla

### 2.1 Instalações, Horário e Equipamentos

Fundada em 1797, a Farmácia Alla conta com 225 anos de existência, sendo uma das mais antigas farmácias de Portugal. Localiza-se na Baixa da cidade de Águeda, no concelho do mesmo nome, no distrito de Aveiro, numa das extremidades da Rua Luís de Camões, uma rua pedonal, ladeada de pequenas lojas de comércio tradicional e de estabelecimentos de restauração com gerenciamento familiar, entre outros, e que tem vindo a ganhar notoriedade na cena nacional e internacional pelos seus guarda-chuvas coloridos, *ex-libris* da cidade. A Farmácia Alla pode ser considerada uma farmácia de bairro, cuja maioria dos utentes é fidelizada e de longa data. Os seus utentes são habitantes locais, oriundos da cidade de Águeda e dos meios rurais circundantes. Estes contemplam diversas faixas etárias, embora os idosos se apresentem em maior número, visitando a farmácia várias vezes ao mês.

As instalações da Farmácia Alla possibilitam uma acessibilidade fácil, cómoda e segura a todos os utentes, sejam eles crianças, idosos ou portadores de deficiência, cumprindo o estabelecido no artigo 10 do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto e nas normas de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. A farmácia dispõe de duas entradas: a entrada principal, na fachada da frente, com acesso direto à rua, reservada ao uso exclusivo dos utentes e que permite acessibilidade por escadas ou por rampa de acesso de cadeiras de rodas, e a entrada das traseiras, que permite, igualmente, acesso à rua, destinada ao uso exclusivo dos colaboradores e à receção de encomendas, de forma a não perturbar a área de atendimento ao público. A prática de receção de encomendas pela porta das traseiras foi implementada no início da pandemia SARS- Cov-2, perdurando até à atualidade.

No exterior da Farmácia Alla, é possível identificar o símbolo de identificação “cruz verde” permanentemente iluminado aquando do seu funcionamento, a denominação de “FARMÁCIA ALLA”, a data da sua fundação, assim como a denominação da direção técnica, no presente caso, o da Dra. Maria das Dores De Sousa Castela Ala Martins. Do lado direito da porta de abertura automática, encontram-se afixados a escala de turnos mensais das farmácias de serviço, juntamente com as respetivas moradas e contactos, de forma a ser mais fácil aos utentes a identificação das mesmas. Também se pode encontrar o horário de funcionamento da farmácia e uma faixa identificativa da adesão ao programa do ValorMed e do Agulhão. A farmácia possui três montras, destinadas à publicidade de produtos dermocosméticos e de medicamentos não sujeitos a receita médica, bem como a promoções vigentes e alusões a festividades. Estas são atualizadas periodicamente de acordo com a sazonalidade ou com produtos que se queiram destacar.

No que diz respeito ao espaço interior da Farmácia Alla, este é amplo, calmo, acolhedor e organizado de forma funcional e intuitiva, de maneira a tirar o máximo partido de toda a área disponível. A Farmácia Alla está dividida em duas áreas principais: o *front office* (a zona de atendimento) e o *back office*.

A Farmácia Alla encontra-se bem iluminada, ventilada e limpa, proporcionando um ambiente adequado à promoção da saúde. O seu espaço físico inclui uma zona de atendimento ao público, uma zona de armazém, gabinetes de atendimento personalizado ao utente, um laboratório, instalações sanitárias, vestuários, uma zona de recolhimento ou quarto, uma zona de receção de encomendas, um gabinete da direção técnica e ainda de uma zona social que serve de cozinha. É de salientar que todas as áreas anteriormente referidas cumprem os requisitos obrigatórios em vigor relativamente às áreas mínimas de uma farmácia, disponíveis para consulta na Deliberação nº 1502/2014, de 3 de julho.

Desta forma, a Farmácia Alla caracteriza-se por uma apresentação exímia, a qual passo a descrever detalhadamente:

**Zona de atendimento ao público:** 6 balcões individuais, cada um dos quais devidamente munido das ferramentas necessárias ao atendimento ao público, nomeadamente, um computador, uma impressora de receitas e de recibos, um leitor ótico de código de barras e um terminal de multibanco partilhado; apenas um dos balcões possui uma impressora de verso, já que são poucas as receitas manuais ou eletrónicas materializadas; os balcões encontram-se fisicamente separados de modo a promover um atendimento confidencial; atualmente, devido à pandemia mundial provocada pelo vírus SARS-CoV-2, são usados painéis de acrílico em cada balcão, de forma a proteger o utente e os profissionais de saúde. Pode-se encontrar nesta área uma balança digital operada por moedas para a determinação do peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC), bem como um tensiómetro eletrónico para a medição da pressão arterial de forma gratuita. Esta zona contém, de forma visível, toda a informação relativa aos serviços prestados e respetivos preços, o livro de reclamações e uma placa informativa de atendimento prioritário para todos os portadores de deficiência ou incapacidade, assim como para idosos, grávidas e pessoas com crianças ao colo. Atrás dos balcões de atendimento, estão expostos, em lineares, alguns medicamentos não sujeitos a receita médica, tais como medicamentos de uso veterinário e medicamentos homeopáticos. Outros produtos, como suplementos alimentares, produtos de higiene, produtos de alimentação e higiene oral para bebés também se encontram expostos em lineares, sendo que a sua exposição pode sofrer alterações de acordo com a sazonalidade ou com campanhas a decorrer. Os excedentes destes medicamentos não sujeitos a receita médica e de outros produtos e medicamentos, alguns sujeitos a receita médica, estão guardados em gavetas deslizantes na parte inferior destes lineares. A farmácia dispõe ainda de uma vasta e diversa gama de produtos de cosmética e dermocosmética, além de produtos de puericultura e ortopedia, aos quais os utentes têm livre acesso. Para o seu conforto, este local disponibiliza cadeiras para os mesmos descansarem em caso de espera.

**Zona de receção de encomendas:** zona exclusiva aos colaboradores da farmácia, destinada à realização e conseqüente receção de encomendas, munida de um computador, de um leitor ótico de código de barras, de uma impressora de etiquetas e de talões e de duas impressoras/digitalizadoras. É também neste espaço que se efetuam e se regularizam as

devoluções. Perto desta zona, existe uma área de arrumação, onde se encontra um frigorífico destinado a armazenar medicamentos que necessitam de frio (insulinas, vacinas, colírios, medicamentos de uso veterinário e outros), assim como um grande armário de gavetas deslizantes para arrumação da maioria dos medicamentos sujeitos a receita médica. Na parte mais inferior desse armário, são guardadas as seguintes formas farmacêuticas: os comprimidos e as cápsulas de marca, ordenadas por ordem alfabética e por ordem de dosagem crescente. Seguem-se os comprimidos e as cápsulas genéricas, obedecendo a idêntico critério de ordenação. Na parte superior deste armário, encontram-se, devidamente separadas, as formas farmacêuticas de grânulos, os produtos de uso externo, os produtos farmacêuticos/medicamentos de uso ginecológico, os suplementos alimentares e os artigos do protocolo da diabetes. Existem, nesta área, outros armários de gavetas deslizantes reservadas ao armazenamento de preparações farmacêuticas injetáveis, de produtos farmacêuticos homeopáticos, supositórios, pomadas, cremes, preparações de uso nasal, pílulas e preparações de uso ocular, sendo que a organização obedece à regra da ordem alfabética. Relativamente aos xaropes, às suspensões e às soluções orais, estes encontram-se expostos em prateleiras de forma visível. Os medicamentos e os produtos de uso veterinário encontram, igualmente, em prateleiras de rápido e fácil acesso. Existe, ainda, uma zona com prateleiras, onde são colocados os produtos em final de validade e mais outra zona com prateleiras destinadas aos produtos encomendados para determinados utentes em particular.

**Zona de armazém:** local onde os medicamentos não sujeitos a receita médica e os medicamentos sujeitos a receita médica são armazenados, quando existem em quantidades consideráveis e que não cabem nos armários e prateleiras. Nesta zona, também é possível encontrar excedentes de produtos ortopédicos, produtos de uso ocular, auricular e outros materiais de logística da farmácia. A organização dos medicamentos neste espaço é idêntica à que se verifica nas gavetas deslizantes na zona de receção de encomendas.

**Gabinete de atendimento personalizado ao doente 1:** área reservada, de fácil acesso para os utentes, destinada à prestação de serviços farmacêuticos e para situações em que é necessária uma maior privacidade no atendimento ao utente. Este gabinete é constituído por uma marquesa, todos os equipamentos necessários para a prestação dos serviços realizados na farmácia (um tensiómetro, um glicosímetro e respetivas tiras de teste e lancetas, um aparelho para a determinação do colesterol total e triglicédeos).

Contempla uma secretária com um computador para o registo de dados, uma impressora de receitas e recibos e um leitor de código de barras. Possui, ainda, um lavatório e um armário com excedentes de artigos do protocolo de diabetes.

Na Farmácia Alla, realizam-se os seguintes serviços farmacêuticos:

- Medição de parâmetros bioquímicos: glicémia capilar, triglicédeos e colesterol total;
- Medição de pressão arterial;
- Determinação de parâmetros antropométricos;
- Administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação;
- Realização de Testes Rápidos Antígeno à COVID-19;

**Gabinete de atendimento personalizado ao doente 2:** localizado ligeiramente mais afastado da zona de atendimento ao público, destina-se a consultas de nutrição levadas a cabo por uma nutricionista que se desloca à farmácia em dias marcados.

**Laboratório:** espaço devidamente equipado com uma bancada, um lavatório, armários superiores e inferiores à bancada e matérias-primas devidamente rotuladas, o qual se destina à preparação de medicamentos manipulados e à reconstituição de preparações extemporâneas. Toda a documentação relativa a medicamentos manipulados como, por exemplo, as fichas de preparação e a bibliografia indispensável para a preparação dos mesmos, também pode ser encontrada nesta zona.

**Gabinete de direção técnica:** espaço reservado à tarefa da gestão da farmácia.

**Instalações sanitárias e respetivos balneários:** para uso exclusivo dos colaboradores da farmácia.

**Vestiários:** área restrita aos colaboradores da farmácia.

**Zona de recolhimento ou quarto:** serve de apoio a quem realiza os serviços de atendimento permanente ou quando os colaboradores querem repousar/descansar no seu horário livre.

**Zona social que serve de cozinha:** zona restrita para os colaboradores da farmácia.

De notar que a Farmácia Alla possui uma pequena biblioteca, com toda a documentação científica exigida e atualizada, nomeadamente, o Prontuário Terapêutico, a Farmacopeia Portuguesa e o Formulário Galénico Português.

## 2.2 Recursos Humanos

A Farmácia Alla conta uma equipa de profissionais qualificados, integrando no seu quadro técnico pessoal farmacêutico e não farmacêutico. Atualmente, a equipa técnica compreende nove profissionais, com diferentes funções, indispensáveis ao bom funcionamento da farmácia:

- ◆ Dra. Maria das Dores De Sousa Castela Ala Martins- Diretora Técnica e proprietária
- ◆ Dr. Henrique Almeida Vieira- Farmacêutico Adjunto
- ◆ Dr. Nuno Rocha- Farmacêutico
- ◆ Dra. Eliana Mota- Farmacêutica
- ◆ Dr. José Mónica – Técnico de Farmácia
- ◆ Dra. Cláudia- Técnica de Farmácia
- ◆ Dr. Carlos Ala- Gestor Administrativo
- ◆ Dra. Ema Ala- Delegada de Segurança
- ◆ Sra. Arlete Simões- Auxiliar de limpeza

## 2.3 Equipamento Informático

O sistema informático é um componente fundamental para o funcionamento de uma farmácia, quer para o atendimento ao utente quer para a sua gestão (gestão de *stocks* e administração financeira). A Farmácia Alla dispõe de 8 computadores fixos com acesso a Internet, o que permite

que se mantenha em permanente atualização, em relação ao setor da saúde. Seis destes computadores estão disponíveis para o atendimento ao público. Quanto aos restantes, um deles encontra-se na zona de receção de encomendas, a partir do qual se dá entrada das encomendas, faz-se notas de devolução e outras tarefas de gestão de armazém; o outro computador está localizado no gabinete de atendimento personalizado ao utente. A Farmácia Alla está ainda complementada com outros computadores portáteis: um na área do gabinete do diretor técnico e um na área de receção de encomendas. Este é muito usado para realizar as declarações de despesas mensais ou anuais, quando solicitadas pelos utentes.

O *software* informático implementado na Farmácia Alla é o *SPharm*®, que pertence ao grupo *SoftReis*, caracteriza-se por ser um programa de funcionalidade simples e intuitiva. Foi desenvolvido com o intuito de ajudar em todas as operações envolvidas na atividade farmacêutica numa farmácia, permitindo o aumento da produtividade dos colaboradores, a minimização dos tempos de trabalho e a facilitação das tarefas rotineiras.

Este *software* está instalado em todos os computadores fixos da Farmácia Alla. Para aceder ao programa, cada operador possui uma palavra-passe pessoal, a qual permite identificar o autor de cada operação. Na página central deste sistema operativo, existem várias ferramentas: Vendas ao balcão, Encomendas, Fornecedores, Artigos, Clientes, Faturação.

### **3. Parte I- Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio em farmácia comunitária**

Durante as três primeiras semanas do estágio, desenvolvi competências na área logística da farmácia comunitária, nomeadamente, na receção, na verificação e na realização de encomendas, nas devoluções, na familiaridade com os fornecedores, no armazenamento de produtos farmacêuticos e no controlo de prazos de validade. De seguida, descreverei mais detalhadamente cada uma destas tarefas compreendidas.

#### **3.1 Fornecedores/ Distribuidores Grossistas**

A Farmácia Alla colabora com três fornecedores principais: OCP Portugal, Alliance Healthcare e Cooprofar, que funcionam como intermediários entre as farmácias e os laboratórios da indústria farmacêutica, embora também coopere com outras entidades como a Empifarma, a Farmácia Melo ou diretamente com os laboratórios, tais como a Mylan, a Generis, a Bayer, a Pharmanord e muitos outros. Normalmente, a aquisição de produtos diretamente aos laboratórios é efetuada por *e-mail*, por via telefónica ou, ainda, após reunião com os delegados comerciais, os quais, em conjunto, analisam os históricos de vendas e elaboram uma nota de encomenda de acordo com as necessidades da farmácia. Geralmente, estas aquisições de produtos de forma direta aos laboratórios realizam-se periodicamente para a obtenção de grandes quantidades, usufruindo de

melhores condições comerciais e financeiras, bonificações e de outras condições especiais. Em situações em que os medicamentos se encontram em rutura de stock por largos períodos de tempo nos distribuidores, uma das opções que se oferece às farmácias é o recurso a encomendas diretas aos laboratórios.

Os três principais distribuidores abastecem, diariamente, o *stock* da farmácia, efetuando cada qual duas entregas diárias. Em dias úteis, a entrega das encomendas pelos três distribuidores grossistas principais ocorre, no período da manhã, antes da abertura da farmácia, por volta das 8h00, enquanto que, no período da tarde, a primeira encomenda a chegar é a da Cooprofar pelas 15H30, seguida da OCP Portugal e da Alliance Healthcare, que chegam cerca das 16H00/16H30. Nos fins de semana de serviço, o horário de entrega das encomendas pelos distribuidores é reduzido, sendo que, aos sábados, os três armazenistas efetuam as entregas no período da tarde. Já no domingo, no período da manhã, recebem-se encomendas da Cooprofar e da Alliance Healthcare e, à tarde, apenas se recebem encomendas da OCP Portugal.

### **3.2 Encomendas**

Na Farmácia Alla, as encomendas são realizadas maioritariamente através do *software*, o *SPharm*®, com base nos *stocks* máximos e mínimos estabelecidos para cada produto farmacêutico pela direção da farmácia.

Nos dias úteis, as encomendas são efetuadas, pelo menos, duas vezes ao dia: uma à hora de almoço e outra ao final do dia, tendo sempre em atenção o horário máximo estipulado para a entrega no mesmo dia ou no dia seguinte. Na OCP Portugal, o horário máximo permitido para realizar encomendas previstas para o mesmo dia é às 14H00, com chegada prevista às 16H00/16H30; já as encomendas para o dia seguinte podem ser finalizadas até às 21H00. As encomendas via Alliance Healthcare têm de ser confirmadas até às 13H00 para a entrega no próprio dia, e até às 21H00 para o dia seguinte. Relativamente às encomendas elaboradas para a Cooprofar, as condições são idênticas às descritas para a Alliance Healthcare.

O *software* usado na farmácia permite realizar diferentes tipos de encomendas: as encomendas com ou sem sugestão. Sempre que fui responsável pelas encomendas, recorri à funcionalidade do programa de realizar encomendas com sugestão. Neste caso, o próprio *software* gera uma proposta de encomenda de produtos que atingiram o *stock* mínimo determinado pela farmácia, assim como de produtos solicitados pelos farmacêuticos e pelos técnicos de farmácia que se encontram no atendimento ao público, quando estes estão indisponíveis na farmácia, com a sugestão da quantidade a encomendar. Esta proposta é posteriormente avaliada, validada e enviada ao distribuidor escolhido. Na avaliação desta proposta, vários fatores são tidos em consideração: o historial de vendas nos últimos meses, as bonificações e os descontos dados pelos fornecedores, os produtos solicitados pelos utentes sem historial de rotatividade de *stock* e se o produto farmacêutico já foi encomendado diretamente na plataforma do armazenista aquando do atendimento ao utente. Para além do *software*, também é possível efetuar encomendas por via telefónica.

Contudo, antes da realização de qualquer encomenda, consultam-se os gadgets da OCP Portugal e da Cooprofar das encomendas em curso para não haver duplicação de pedidos de medicamentos e de outros produtos. Não se consulta o da Alliance Healthcare porque, atualmente, este armazenista não tem gadget disponível.

Outro cuidado tido na Farmácia Alla, especialmente, no que toca às encomendas para o próprio dia, que chegam no período da tarde, é que, em caso de rutura de stock, o armazenista escolhido é a Cooprofar, independentemente do custo do medicamento, de bonificação e descontos de outros armazenistas, uma vez que é o mais célere na entrega das encomendas. Com isto, tenta-se que o produto se encontre disponível o mais rápido possível, de modo a não causar constrangimentos, caso surja algum utente a requerê-lo.

Quando se verifica que um determinado medicamento se encontra esgotado há longo tempo, e para que este não esteja constantemente a ser sugerido na encomenda, passa-se esse medicamento para a lista dos esgotados e, no mínimo, uma vez por dia, faz-se uma encomenda dos esgotados para um dos armazenistas.

Neste âmbito, frequentemente, quando um produto farmacêutico se encontra indisponível num determinado armazenista, a política da farmácia dita contactar por via telefónica os restantes distribuidores para saber se este se encontra disponível. Esta tarefa foi uma das primeiras desempenhadas no meu estágio, de forma a familiarizar-me com o modo como os distribuidores operam. Nas primeiras semanas, quase diariamente, fiz encomendas com sugestão e avaliava a quantidade sugerida e o distribuidor escolhido, tendo em conta os fatores referidos anteriormente, os quais eram posteriormente validados pela pessoa responsável pela realização das encomendas. No último mês de estágio, foi-me incumbida a responsabilidade de realizar uma encomenda mensal de medicamentos rateados, ou seja, de medicamentos de *stock* reduzido nos armazenistas, sendo a sua aquisição sujeita, por essa razão, à supervisão do armazenista.

No término do estágio, foi disponibilizada uma nova ferramenta no sistema *SPharm*®: o sistema B2B. Este permite, por exemplo, visualizar, de forma célere, durante um atendimento, a disponibilidade de um dado medicamento, em simultâneo, nos 3 principais armazenistas e na Empifarma e, ainda, dar a previsão da entrega do medicamento à farmácia. Desde então, usa-se esta ferramenta para efetuar encomendas instantâneas, usando-se apenas os gadgets da OCP Portugal ou da Cooprofar para conferir a existência de um dado medicamento nos fornecedores e registar o seu respetivo Código Nacional do Produto (CNP) para proceder, de seguida, à respetiva encomenda pelo B2B.

### **3.3 Receção e verificação de encomendas**

Conforme supracitado, a Farmácia Alla recebe diariamente, no mínimo, seis encomendas, duas de cada distribuidor principal: uma de manhã e outra a meio da tarde. Os produtos encomendados

chegam à farmácia acondicionados nas designadas “banheiras”, juntamente com a respetiva fatura ou guia de remessa.

De notar que todo o procedimento da receção de encomendas é registado no *software*. O processo de receção e verificação das mesmas requer responsabilidade e atenção, de forma a evitar erros na atualização do *stock*, nos prazos de validade, na atualização de preços com a consequente perturbação no atendimento ao público e gestão de *stocks*.

O primeiro passo na receção de encomendas é a examinação da fatura ou guia de remessa, a fim de conferir se esta se destina à farmácia em causa. De seguida, deve-se proceder à confirmação dos produtos faturados e verificar se correspondem aos recebidos, assim como avaliar o estado das embalagens. A seguir, é necessário identificar o tipo de encomenda faturada, ou seja, ver se se trata, ou não, de uma encomenda com número de referência. Posto isto, no *software*, no separador das encomendas, na secção da receção de encomenda, escolhe-se o distribuidor em causa. Caso se trate de uma encomenda com número de referência, importa-se a encomenda datada com esse número; se não tiver número de referência, tem de se dar entrada manualmente. Os produtos são, depois, conferidos, um a um, mediante leitura ótica do código de barras e, caso este falhe, pode-se dar entrada pelo CNP. Se na encomenda se encontrarem medicamentos que necessitem de refrigeração, estes devem ser os primeiros a darem entrada e a serem acondicionados, de imediato, no frio. Por último, é importante confirmar o prazo de validade, os valores Preço de Venda ao Público (PVP) e os Preços de Venda a Farmácia (PVF) e verificar se estes coincidem com os valores inscritos na fatura. Deve-se ainda verificar as margens de lucro, o número de produtos enviados, vendo se corresponde ao número registado na encomenda e, particularmente, o valor da fatura, a fim de verificar se está correto. Alguma discrepância deve ser reeditada. Geralmente, as discrepâncias mais recorrentes prendem-se com o valor de PVP dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), quando estes são atualizados e, também, com os PVF operados pelos diferentes armazenistas. Assim sendo, quando o PVP de um produto farmacêutico é atualizado, mas que ainda haja embalagens com o PVP antigo em *stock*, a embalagem do medicamento com novo preço é assinalada, colocando-se um elástico de forma a informar da necessidade da atualização do valor no sistema informático, logo que todas as embalagens com PVP antigo tiverem sido vendidas.

Alguns produtos, tais como, os de dermocosmética, os de higiene oral e os de puericultura, entre outros, não trazem o PVP indicado na embalagem, o que permite a cada farmácia escolher a sua própria margem de lucro, com base nas condições comerciais que auferem. Aquando da receção da encomenda, o próprio sistema informático calcula automaticamente o PVP do produto, tendo em conta o PVF e a margem de comercialização, sendo que esta é estabelecida de acordo com o IVA do produto. Já no final do processo de receção da encomenda, o *software* questiona relativamente à impressão das etiquetas autocolantes desses produtos. Essas etiquetas, contendo o preço em euros, o código numérico, o código de barras e o IVA, são colocadas de forma a não ocultar

nenhuma informação pertinente ao utente. De notar que, por lei, é obrigatório que a exposição destes produtos, que estejam ao alcance do público, tenha de forma visível o seu preço e o IVA.

### **3.4 Armazenamento**

Após a receção da encomenda, é necessário proceder ao seu armazenamento/arrumação. O armazenamento é uma etapa importante, já que garante a conservação das propriedades dos medicamentos, sendo de igual importância o atendimento, o qual deve ser rápido e eficaz, a fim de permitir uma gestão eficaz dos *stocks*, assim como o controlo de validade.

Todos os medicamentos são armazenados segundo a metodologia “First expired, First out”, que se traduz na prioridade de dispensa dos produtos com prazo de validade mais curto. Desta forma, nas gavetas deslizantes, são armazenados os produtos de prazo de validade mais curto, enquanto que no armazém são arrumados os de prazo de validade mais alargado. No caso dos medicamentos de baixa rotatividade, dos quais não há excedentes em armazém, estes estão dispostos de forma a que os de prazo de validade mais curto fiquem à frente na divisória, ao invés dos de validade mais alargada que ficam guardados atrás dos de validade mais reduzida.

Como já referido anteriormente, o armazenamento, para além da metodologia “First expired, First out”, rege-se pela organização por forma farmacêutica, por ordem alfabética e por ordem crescente de dosagem. Estes princípios de organização são aplicados em todos os locais da Farmácia Alla desde o frigorífico, às gavetas deslizantes, ao armazém e outros.

Na fase incipiente do estágio, uma das primeiras tarefas das quais fui incumbida foi a do armazenamento dos medicamentos, tarefa esta que constituiu uma mais-valia para o atendimento ao balcão, pois pude familiarizar-me com os nomes comerciais dos medicamentos, das substâncias ativas, das formas farmacêuticas, das marcas de laboratório, permitindo um atendimento ao público mais rápido e eficaz. Esta tarefa foi uma constante durante todo o período de estágio. Outra tarefa que realizei ao longo do estágio foi a reposição dos medicamentos em falta nas gavetas deslizantes com os excedentes arrumados no armazém. Esta tarefa foi, igualmente, importante para me familiarizar com a localização de cada medicamento na farmácia.

### **3.5 Devoluções**

Há diversas situações que justificam a devolução de medicamentos ou de outros produtos farmacêuticos, entre as quais: embalagens danificadas, prazos de validade reduzidos, troca de produtos farmacêuticos, emissão de circulares de suspensão de comercialização pelo INFARMED, circulares de recolha voluntária emitidas pelo detentor da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ou, ainda, produtos encomendados especificamente para um utente que, entretanto, desistiu da sua compra.

No SPharm® é possível criar uma nota de devolução através do menu “Encomendas” seguido do menu “Devoluções”. Para criar uma nota de devolução, é necessário identificar os produtos farmacêuticos, a quantidade a devolver, o distribuidor, o número da respetiva fatura do produto, o motivo para a devolução e o preço de custo do produto à farmácia. De seguida, são impressas três vias dessa nota de devolução: o original, o duplicado e o triplicado, que são carimbadas e assinadas pelo operador responsável pela devolução. Os documentos original e duplicado são colocados juntamente com os produtos a devolver, dentro de um saco, em cima das banheiras do respetivo fornecedor. Relativamente ao triplicado, este é arquivado na farmácia numa pasta destinada às notas de devolução.

As notas de devolução podem ser aceites ou não. Caso sejam aceites, existem duas possíveis situações para regularização da mesma: o fornecedor pode emitir uma nota de crédito, cujo montante será abatido num dos próximos resumos mensais, ou pode substituir o produto devolvido por um novo produto. O fornecedor pode, contudo, não aceitar a devolução, quando algum dos requisitos assim o invalide. Alguns produtos requerem cuidados especiais na sua devolução, como é o caso dos estupefacientes, que devem ser devolvidos separadamente de outras devoluções. Outro caso em que a devolução exige cuidados adicionais é quando se pretende devolver produtos farmacêuticos de armazenamento de frio, pois obriga a pedir contentores de frio para os acondicionar.

Durante o meu período de estágio, efetuei algumas devoluções de produtos farmacêuticos aos vários armazenistas que trabalham com a farmácia, nomeadamente, de produtos farmacêuticos com prazo de validade curto ou em situações em que os clientes desistiram da compra.

### **3.6 Prazos de validade**

Uma boa gestão dos prazos de validade dos produtos farmacêuticos em *stock* é essencial para a segurança dos utentes, pois garante que a validade do medicamento que é dispensado não esteja expirada ou não expire durante o tempo de tratamento destinado pelo médico, de forma a maximizar a terapêutica instaurada, além de que permite evitar perdas monetárias para a farmácia.

Na Farmácia Alla, o controlo dos prazos de validade é realizado em vários momentos: na receção de encomendas, no armazenamento dos produtos e, mensalmente, aquando da retirada de uma lista de produtos, cujo prazo de validade esteja a expirar num curto período de tempo.

Diariamente, quando são efetuadas as receções das encomendas, são tidos em consideração os prazos de validade de todos os produtos que nela constam. Esse cuidado consiste, especificamente, em dar entrada dos produtos farmacêuticos pelo código DataMatrix, ficando estes registados no sistema informático. Da mesma forma, também de forma diária, no momento

do armazenamento, quer de medicamentos que venham nas encomendas diárias, quer de medicamentos do armazém, são verificados os prazos de validade, já que todos os medicamentos que possuem validade mais curta são arrumados de maneira a serem os primeiros dispensados. Todos os meses até ao dia 25, é efetuada uma listagem dos produtos cujo prazo de validade expira com 3 meses de antecedência em relação ao mês corrente. O *software* gera uma lista de medicamentos a expirar mediante o prazo de validade estabelecido pela farmácia. Normalmente, gera-se uma lista dos medicamentos a expirar o prazo de validade nos 3 meses seguintes ao mês aquando da listagem. Após a emissão da lista, procede-se à verificação física dos mesmos, analisando-se a validade e o *stock* desses produtos. Quando o *stock* ou a validade de um produto referido na listagem não coincide, procede-se à atualização informática, depois de se averiguar a razão do erro de *stock*. Separa-se, fisicamente, do restante *stock* os medicamentos, cuja validade expira, no máximo, 3 meses após a realização deste procedimento de controlo, para, posteriormente, serem devolvidos até à recolha por parte do respetivo fornecedor.

A verificação atempada dos prazos de validade permite que os medicamentos sejam suscetíveis de devolução, garantindo, assim, que não sejam gerados tantos prejuízos para a farmácia.

Neste âmbito, participei várias vezes na verificação de prazos de validade e de *stock*, tendo ficado responsável por parte da listagem emitida. Quando havia erros de *stock* ou discordância entre a validade do produto registada na lista do *software* e a validade inscrita na embalagem do mesmo, procedi à sua alteração por via informática, sem antes investigar a origem do *stock*. Esta tarefa também permite que ao verificarmos a totalidade dos produtos, se encontrem algumas falhas, tais como a falta da etiqueta, cuja presença é obrigatória por lei em produtos farmacêuticos que estão ao alcance dos utentes.

### **3.7 Controlo de temperatura e humidade**

As condições de temperatura, humidade e iluminação nas zonas de armazenamento têm de respeitar as exigências específicas dos medicamentos ou de outros produtos farmacêuticos documentadas nas Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) para a Farmácia Comunitária.

Os registos de temperatura deverão estar entre os 15 e os 25 ° C e os valores de humidade deverão ser inferiores a 60 %, sendo que as áreas de armazenamento dos medicamentos não deverão ter incidência direta de luz solar. No que diz respeito ao frigorífico, este deverá apresentar uma temperatura mais ou menos constante compreendida entre os 2 e os 8 ° C, podendo existir oscilações nos valores em consequência da sua abertura para retirar ou armazenar produtos.

De forma a assegurar que as condições anteriormente referidas sejam mantidas, a Farmácia Alla dispõe de 3 termohigrómetros e de 1 termómetro em postos específicos da farmácia: no frigorífico, na zona de receção das encomendas, onde se encontram as gavetas de armazenamento, no armazém e, ainda, na zona de atendimento ao público. Estes termohigrómetros estão

programados para registarem diariamente, de x em x tempo, os valores de humidade e temperatura. Posteriormente, estes dados são transferidos para o sistema informático para elaboração de gráficos a partir dos quais se averigua se houve ou não oscilações de humidade e/ou de temperatura dos valores estabelecidos. Neste âmbito, durante uma semana, fui incumbida da transferência desses dados para uma ficha de *Excel* já pré-feita, com os quais realizei os gráficos de controlo. Quanto aos gráficos de temperatura do frigorífico, é normal que ocorram ligeiros desvios devido à abertura do frigorífico várias vezes ao dia, para arrumar ou tirar medicamentos, a fim de proceder à sua dispensa. Caso se verifique um desvio anormal, deve-se identificar a sua causa. Os gráficos resultantes dos registos de temperatura e humidade são assinados e arquivados numa pasta destinada a esse efeito pelo farmacêutico responsável por essa operação.

Devido à proximidade do rio Águeda, a Farmácia Alla dispõe de dois desumidificadores nas suas instalações, para garantir valores de humidade que respeitem as Boas Práticas em Farmácia Comunitária.

No que diz respeito aos equipamentos de utilização na farmácia (balanças digitais, medidores de tensão), estes encontram-se totalmente operacionais, pois são sujeitos a um plano de manutenção e calibração com validações periódicas.

## **4. Parte II- Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio em farmácia comunitária- Atendimento ao utente**

Numa segunda etapa do estágio, nunca deixando de realizar tarefas ditas de *back office*, comecei a canalizar a maior parte do tempo para as tarefas de *front office*, mais concretamente, para o atendimento ao utente. Este engloba a validação e dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, a avaliação e dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica ou de outros produtos farmacêuticos de aconselhamento farmacêutico.

Contudo, antes realizar atendimento ao utente, tive a oportunidade de, durante alguns dias, observar atendimentos dos profissionais que colaboram com a Farmácia Alla.

Ao longo de toda a durabilidade do meu estágio, nos períodos de menor afluência, a equipa aproveitava para me explicar alguns aspetos práticos sobre a classificação dos medicamentos, prescrição da receita médica, ato de dispensa, regimes de participações e outros temas.

### **4.1. Classificação de medicamentos**

Uma vez que, enquanto farmacêuticos, é nosso dever aconselhar adequadamente todos os medicamentos e outros produtos farmacêuticos que dispensamos, revela-se de extrema importância conhecer as diferenças de conceitos entre os mesmos. Estes conceitos encontram-se legalmente estabelecidos, no Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de Agosto<sup>57</sup>, que determina o estatuto do medicamento, publicado em Diário de República.

Desta forma, de acordo com o estatuto do medicamento, a definição de medicamento é a seguinte: “toda a substância ou associação de substâncias como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.”

Os medicamentos podem ser classificados de acordo com vários critérios. Um dos mais comuns, é quanto à dispensa, sendo classificados em: medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e em medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).

Os MSRM podem ser subclassificados em: medicamentos de receita médica renovável (destinam-se a determinadas doenças ou tratamentos prolongados e que possam, no respeito pela segurança da sua utilização, ser adquiridos mais do que uma vez, sem necessitar de uma nova prescrição médica); medicamentos de receita especial (medicamentos que preencham um das seguintes

condições: as substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicos; que possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais); medicamentos de receita médica restrita (utilização reservada a certos meios especializados) e medicamentos de receita médica não renovável.

De notar que apenas os medicamentos sujeitos a receita médica restrita que não sejam de uso exclusivo hospitalar é que podem ser dispensados nas farmácias de oficina em termos a definir por regulamento do INFARMED.

Os medicamentos podem ainda ser classificados como medicamentos de marca ou como medicamentos genéricos. O medicamento de marca é aquele que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos. O medicamento genérico, por seu turno, é aquele que apresenta a mesma composição qualitativa e quantitativa em substância ativa, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência foi demonstrada por estudos de biodisponibilidade. As farmácias deverão ter em *stock* no mínimo três dos cinco medicamentos genéricos mais baratos de cada grupo homogéneo.

Outros sistemas de classificação de medicamentos possíveis utilizados em farmácia comunitária são a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), a classificação farmacoterapêutica e a classificação segundo a forma farmacêutica. Segundo a classificação ATC da OMS, os fármacos são divididos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e com base nas suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Trata-se de uma classificação alfanumérica com cinco níveis. O primeiro nível revela o grupo anatómico onde o fármaco atua (podem ser catorze grupos principais). O segundo nível representa o principal grupo terapêutico, o terceiro nível o subgrupo farmacológico correspondente, o quarto representa o subgrupo químico e, por fim, o quinto nível que corresponde ao nome da substância ativa química. A classificação farmacoterapêutica vai ao encontro da classificação ATC da OMS. Divide, portanto, os fármacos em vinte grupos distintos em concordância com o seu local de ação. Os fármacos podem ainda ser agrupados com base na forma farmacêutica, ou seja, o estado final em que as substâncias e os excipientes se encontram após terem sido submetidos a todas as operações farmacêuticas necessárias.

Na prática, durante o meu estágio, a classificação de medicamentos que mais usei foi a classificação de medicamentos genéricos ou de medicamento de referência, uma vez que também é umas das classificações mais conhecidas dos utentes. Sempre que um utente apresenta uma receita médica com um medicamento novo, questiona-se se este pretende o medicamento de marca ou o genérico. Não raras vezes, perguntavam se o “genérico é bom?” ou “se faz o mesmo efeito?” e é nestas situações, que nós, farmacêuticos, desempenhamos um papel ativo na desmitificação do medo associado aos medicamentos genéricos.

## 4.2 Prescrição Médica <sup>58</sup>

A dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), que incluem medicamentos manipulados, medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, produtos para o autocontrolo da *Diabetes Mellitus* ou outros, tem de ser feita no modelo de receita médica aprovado pelo Despacho 15700/2012, de 30 de Novembro, na sua redação atual.

A prescrição médica deverá ser eletrónica ou poderá ser manual em situações excecionais, tais como: falência informática, inadaptação do prescritor, prescrição no domicílio, não devendo exceder o número de 40 receitas mensais.

No que diz respeito às receitas eletrónicas, estas poderão ser materializadas renováveis, materializadas não renováveis ou desmaterializadas. A receita eletrónica materializada não renovável destina-se a tratamentos de curta duração e apresenta uma validade de trinta dias. A receita eletrónica materializada renovável destina-se a tratamentos de longa duração e contém até três vias da receita com a duração de seis meses. Quer as receitas eletrónicas materializadas quer as receitas manuais, só poderão conter até quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos, uma vez que apenas possuem quatro linhas de prescrição, num total de 4 embalagens por receita. Além de que não se podem prescrever mais de duas embalagens do mesmo medicamento ou produto. A exceção neste tipo de receitas ocorre no caso de medicamentos unitários (exemplo o Zentel®) que permite a prescrição de 4 embalagens na mesma receita. A receita eletrónica desmaterializada, atualmente a mais frequente, representa a junção das receitas eletrónicas anteriormente apresentadas, sendo disponibilizadas em papel, enviadas por mensagem de telemóvel ao utente, ou disponibilizadas na aplicação móvel *MySNS* Carteira e ainda no portal Sistema Nacional de Saúde (SNS). Neste tipo de receita, podem ser prescritos um número ilimitado de produtos diferentes, sem limitações nas quantidades prescritas. Se for tratamento de curta duração (60 dias), só poderão ser prescritas duas embalagens, se for tratamento de longa duração (12 meses), só poderão ser prescritas seis embalagens.

A prescrição médica eletrónica materializada deve preencher na sua totalidade os seguintes campos:

- Número da receita, local de prescrição e identificação do médico prescritor;
- Data de prescrição e validade da prescrição;
- Código de acesso e o código de opção legíveis e/ou fornecidos;
- Posologia e duração do tratamento (opcional)
- Identificação do utente:
  - Nome;
  - Número de utente do SNS;
  - Identificação da entidade financeira responsável. Esta entidade é a responsável pela participação dos medicamentos. Na maioria dos casos, a entidade que participa, é o SNS, mas existem situações previstas em diplomas legais específicas em que outras entidades podem participar.

- Identificação do regime de comparticipação representado pelas letras “R” e “O”, se aplicável (“R” – utentes pensionistas abrangidos pelo regime especial de comparticipação; “O” – utentes abrangidos por outro regime especial de comparticipação identificado por menção ao respetivo diploma legal).
- Identificação do médico e a sua assinatura;
- Identificação do Medicamento:
  - Denominação Comum Internacional (DCI) ou nome da substância ativa. De realçar que em situações excepcionais, a prescrição pode ser por denominação comercial ou nome do titular de autorização de introdução no mercado (AIM). Este tipo de prescrição pode ser incluída, excecionalmente, se não existir medicamento genérico similar participado, ou no caso de haver justificação técnica, a qual se traduz nas seguintes exceções:
    - Exceção a): Medicamento com margem ou índice terapêutico estreito;
    - Exceção b): Intolerância ou reação adversa prévia;
    - Exceção c): Continuação do tratamento superior a 28 dias;

No que diz respeito às exceções a) e b), o medicamento dispensado tem que ser, obrigatoriamente, o que consta na receita. Quando é referida a exceção c) o utente pode optar por medicamentos equivalentes com um PVP inferior ao que foi prescrito:

- Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e o número de embalagens;
- Se é consoante aplicável, justificação técnica;
- Identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos, se aplicável;

Numa prescrição manual, para além dos requisitos necessários anteriormente referidos, também deve apresentar os seguintes elementos:

- ◆ Posição da vinheta e assinatura do médico prescritor;
- ◆ Vinheta do local de prescrição, se aplicável (se o utente for pensionista, a vinheta devera ser de cor verde ou vir escrito manualmente a letra R);
- ◆ Data de prescrição;
- ◆ Caligrafia não poderá ser diferente e não pode conter rasuras; a cor da caneta deverá ser igual e não se pode utilizar lápis;
- ◆ Exceção justificativa, corretamente preenchida;

Quando as receitas não apresentam todos os parâmetros anteriormente descritos, o farmacêutico deverá tomar medidas de forma a ajudar o resolver o problema, de igual forma, se detetar eventuais Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM), deverá contactar o médico prescritor.

### **4.3 Validação / autenticidade e processamento da prescrição médica**

Após a confirmação de que todos os parâmetros requeridos se encontram presentes na receita médica, o farmacêutico deve averiguar:

- Necessidade dos medicamentos prescritos e a sua adequação dos mesmos ao utente em específico;
- Explicar ao utente de forma breve, acessível e sucinta para que serve a medicação prescrita;
- Reforçar a posologia, duração de tratamento, modo de administração, eventuais efeitos adversos;
- Recomendar medidas não farmacológicas sempre que possível;
- Esclarecer qualquer dúvida que o utente tenha acerca da prescrição.

No momento do ato da dispensa, o utente deve ser informado da existência de medicamentos de referência/marca e de genéricos similares ao prescrito, participados pelo SNS, assim como dos que têm o preço mais baixo no mercado. A farmácia é obrigada, por lei, a ter em *stock*, pelo menos, três medicamentos de cada grupo homogéneo de entre os cinco com preço mais baixo. Nas situações em que não existe medicamentos genéricos, o farmacêutico é obrigado a informar o utente sobre o medicamento comercializado mais barato, similar ao prescrito, sobre o qual pode exercer o seu direito de opção, sempre que não exista nenhuma restrição. Desta forma, o utente poderá optar por um medicamento com DCI, forma farmacêutica e dosagem indicada na receita médica, de entre os existentes.

A nível da Farmácia Comunitária, uma situação que ocorre com frequência com os utentes idosos, por não estarem habituados à prescrição por DCI, é pensarem que o seu medicamento não se encontra na receita, fazendo estes questão de referir que não querem mudar o medicamento que habitualmente costumam fazer. Como a Farmácia Alla é, maioritariamente, frequentada por utentes fidelizados, é possível consultar de forma rápida qual a medicação que levaram da última vez. É igualmente recorrente os utentes levarem uma parte identificativa da embalagem do medicamento, com vista a que os farmacêuticos dispensem o medicamento exato que já tomam. Por outro lado, há também os utentes que questionam a diferença existente entre os medicamentos de marca e os genéricos, assim como os preços dos mesmos; geralmente, após uma breve explicação, acabam por optar pelo genérico de preço mais baixo, embora também haja utentes que confiem o poder de decisão nos profissionais de farmácia, sendo que, por princípio, se opte por manter o laboratório habitual.

Relativamente ao processamento da receita eletrónica, este é feito no menu “Atendimento”, selecionando de seguida o menu de “Aviamento ao balcão”. Logo a seguir, o operador tem de se identificar com a sua palavra-passe. Posto isto, há duas alternativas para aceder a receita médica do utente: uma das opções é procurar o nome do utente caso este já tenha criado ficha de cliente.

Por norma, as fichas de cliente são criadas de maneira a que o número de cliente equivala ao número de utente, a fim de facilitar o acesso posterior à receita médica. O programa informático permite, apenas com o número de utente e com o código de acesso, o acesso à prescrição médica. A outra via de acesso à receita médica é simples: consiste em ler com o leitor de código de barras o número da receita e em colocar manualmente o código de acesso.

Quando se acede à uma prescrição de uma receita eletrónica, consegue-se ver algumas informações do utente, nomeadamente, o seu nome completo, o número de telemóvel associado, a sua data de nascimento, se detém, ou não, regime de comparticipação especial. As informações relativas ao prescriptor estão, também, complementadas com o nome do médico prescriptor, o local de prescrição e o número de contacto. Para além destas informações, surge a lista dos medicamentos prescritos, sendo que alguns podem estar associados a um Decreto-Lei/Portaria/Despacho que possibilite uma comparticipação maior.

Geralmente, quando se trata de medicação crónica de tratamento a longo prazo, os utentes preferem não aviar todos os medicamentos de uma só vez, pelo que, se questiona que medicação pretendem levar e qual a quantidade de embalagens. Por vezes, afigura-se necessário relembrar de forma simplificada a função dos medicamentos prescritos: se para controlo da diabetes, da dislipidemia ou da hipertensão arterial, entre outras patologias. Atualmente, a lei permite apenas a dispensa de 2 unidades de cada referência disponível na receita a cada período de 30 dias. Existem, contudo, exceções que permitem a dispensa de mais 2 unidades por cada referência. Essas exceções são: a dificuldade na deslocação à farmácia, a ausência prolongada para fora do país, a posologia superior à permitida e a perda ou o roubo do medicamento. Depois do utente indicar quais os medicamentos que precisa e de os seleccionar, surge um quadro com os medicamentos e, ao lado desse quadro, surge outro quadro que permite escolher o regime de comparticipação do utente. Por norma, o regime de comparticipação é automaticamente selecionado. Surge, igualmente, o valor a pagar pelo utente do medicamento em causa.

Atualmente, é raro surgirem receitas médicas manuais, mas, quando as há, deve-se verificar se cumprem todos os requisitos para a sua validação, assim como esclarecer o utente que, com este tipo de receita, a dispensa dos medicamentos só pode ocorrer uma única vez; isto é, se o utente não pretender levar todas as embalagens dos medicamentos prescritos, as embalagens restantes da receita não poderão ser dispensadas em ocasião posterior. Outra grande diferença entre as receitas eletrónicas e as receitas manuais é o seu processamento. Nas receitas manuais, após decifrar-se os medicamentos prescritos, estes são “picados” com o leitor de código de barras e seleciona-se o regime de comparticipação correspondente ao utente; na última etapa do procedimento, pede-se o número da receita. No que diz respeito às receitas eletrónicas desmaterializadas, primeiro, acede-se à receita e, de seguida, selecionam-se os medicamentos pretendidos, sendo que o regime de comparticipação é importado automaticamente.

Outra particularidade das receitas manuais e das eletrónicas materializadas é que, após a

impressão da fatura destinada ao utente, o próprio sistema informático pede que as receitas sejam colocadas na impressora de receitas, para que seja impresso, em verso, o registo de faturação, que o utente deve assinar. É, igualmente, necessário o carimbo da farmácia, assim como a assinatura do farmacêutico responsável pela dispensa dos medicamentos. As receitas manuais são arquivadas por cada operador responsável para serem, posteriormente, de novo conferidas para se fechar o receituário.

#### **4.4 Regimes de Participação**

A maioria das receitas médicas que surgem na farmácia são provenientes do SNS, sendo os regimes de participação mais usuais o regime geral e o regime especial pensionista.

Os regimes de participação dos MSRM permitem que o utente pague apenas uma percentagem da totalidade do medicamento, sendo a restante percentagem liquidada pela entidade de participação responsável. Existem certos regimes de participação em que a participação é de 100% do PVP do medicamento, como é o caso de pensionistas que tenham descontado até 1984 para o Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios. No que diz respeito à participação de medicamentos prescritos aos beneficiários do SNS e de outros subsistemas públicos de saúde, a entidade financeira responsável pelo pagamento de uma percentagem do PVP dos medicamentos é o Estado Português, tendo em conta escalões fixados de acordo com a classificação farmacoterapêutica.

De acordo com a legislação atual, a participação de medicamentos pode ser realizada através de 2 regimes: de um regime geral ou de um regime especial.

##### Regime Geral de Participação:

Relativamente ao Regime Geral de Participação, a participação do Estado no preço dos medicamentos é fixada de acordo com os seguintes escalões:

- a) Escalão A (90% do PVP)
- b) Escalão B (69% do PVP)
- c) Escalão C (37% do PVP)
- d) Escalão D (15% do PVP)

Os diferentes escalões de participação variam de acordo com vários parâmetros, tais como, a indicação terapêutica, a sua utilização e o consumo acrescido para doentes que sofram de determinadas patologias, caso não estejam incluídos na lista de medicamentos considerados imprescindíveis em termos de sustentação de vida.

##### Regime Especial de Participação

Este regime de participação é feito em função dos beneficiários, isto é, a participação é feita de acordo com os rendimentos dos utentes, sendo que a participação dos medicamentos integrados no Escalão A é acrescida de 5% (95% do PVP) e é acrescida de 15% nos Escalões B, C e D (84%, 52% e 30% do PVP respetivamente).

Não obstante, existem outras comparticipações excecionais. Para o utente poder usufruir desta comparticipação extraordinária, a prescrição médica deverá obrigatoriamente indicar, entre outras: a patologia ou grupo de utentes, a especialidade clínica do médico prescriptor e a forma como a prescrição é feita (inclusão das menções à regulamentação do regime especial). A classe farmacoterapêutica, inibidores da colinesterase, medicamentos usados para a doença de Alzheimer, constitui um exemplo do caso supracitado, na qual o médico especialista (neurologista ou psiquiatra) deve mencionar na receita o Despacho nº 13020/2011, de 20 Setembro para que o utente usufrua do regime de comparticipação excecional. As patologias abrangidas nestes regimes excecionais de comparticipação, bem como os respetivos medicamentos e legislação aplicável estão disponíveis para consulta no site do INFARMED.

Nem todos os medicamentos, contudo, contemplam igual forma de comparticipação; alguns, tais como, o Vesomni<sup>®</sup>, o Betmiga<sup>®</sup> e o Entresto<sup>®</sup>, entre outros, não são comparticipados pelo Estado, mas, sim, pelo laboratório responsável pela sua produção.

Adicionalmente, utentes podem usufruir de regimes de complementaridade, beneficiando, desse modo, de dupla comparticipação, isto é, o Sistema Nacional de Saúde (SNS) comparticipa com uma parte e o organismo da complementaridade comparticipa com outra. Nesses casos, o utente deve apresentar o cartão de beneficiário, o qual deve encontrar-se dentro do prazo de validade. De salientar que o nome do cartão de beneficiário deve corresponder ao nome de utente contido na receita médica. Exemplos destas complementaridades são, entre outros, a EDP-SÁVIDA, a Caixa Geral de Depósitos e o Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários (SAMS). Note-se, contudo, que existem outros regimes de comparticipação:

- Medicamentos manipulados: comparticipação de 30%;
- Produtos destinados ao autocontrolo da *diabetes Mellitus*: comparticipação de 85% do PVP das tira-testes e de 100% nas agulhas, seringas e lancetas;
- Produtos dietéticos com carácter terapêutico: comparticipação de 100% se forem prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães (IGM) ou nos centros de tratamento dos hospitais parceiros do IGM;
- Câmaras expansoras: comparticipação de 80% no PVP de uma câmara expansora por ano, não podendo exceder 28€, mediante apresentação de receita médica;
- Dispositivos médicos para doentes ostomizados: comparticipação de 100% até uma quantidade limitada por ano.

A aplicação manual dos planos de comparticipação só é necessária nas receitas manuais e nas receitas materializadas que não contém códigos de acesso e de opção. Os planos encontram-se listados por códigos, tais como 01 para o SNS e 48 para regime de pensionistas, estando estes

indicados nas receitas manuais e materializadas pela letra “R”. Existe, também, o código 45 para SNS- diplomas e 49 para SNS-pensionistas-diplomas, indicado nas receitas pela letra “O”.

## **4.5 Dispensa especial de medicamentos**

### **4.5.1 Dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes**

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes são alvo de uma particular atenção por parte das autoridades competentes (INFARMED), estando sujeitos a legislação específica, descrita no Decreto-Lei nº15/93, de 22 de janeiro <sup>59</sup>. Isto, porque estes tipos de medicamentos encontram-se frequentemente associados a atos ilícitos, como à prática de crimes e ao consumo de drogas; o seu ciclo é, por isso, rigorosamente controlado. Contudo, sempre que usados com um fim medicinal e terapêutico, de acordo com as recomendações clínicas, podem ser bastante úteis em doenças psiquiátricas, oncológicas ou como analgésicos. O senão é que estas substâncias acarretam algum risco na sua utilização, nomeadamente, indução de habituação e até dependência física e psíquica.

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes só podem ser dispensados mediante a apresentação de uma receita médica válida. Se se tratar de uma receita manual, o medicamento deverá ser prescrito isoladamente, mas se se tratar de uma receita eletrónica, esse requisito não é aplicado.

A dispensa destes fármacos é realizada de forma idêntica à dos restantes medicamentos. A única diferença reside no processamento da receita com o *SPharma*<sup>®</sup>, que remete para um menu de preenchimento obrigatório com os dados do utente (nome e morada completos) e do adquirente (nome completo, data de nascimento, número do cartão de cidadão ou BI e a sua data de validade). Nesse menu de preenchimento, também constam os dados do médico prescriptor, os quais são importados automaticamente da receita. No final do atendimento, é emitido um documento com o número de registo do medicamento em causa e com os dados, quer do utente, quer do adquirente. Este documento é, posteriormente, arquivado na farmácia por um período mínimo de 3 anos.

As farmácias são obrigadas a efetuar o registo dos movimentos destes medicamentos. Mensalmente, aquando do fecho do receituário, é impressa uma listagem da saída destes medicamentos que é conferida com as receitas e documentos associados referentes a cada dispensa. É obrigatório o envio mensal via *e-mail* dessa listagem de saída deste tipo de medicamentos e, no caso de surgirem receitas manuais com estes medicamentos, é necessário enviá-las ao INFARMED. Anualmente, é igualmente necessário enviar o registo de entradas e saídas dos medicamentos psicotrópicos, estupefacientes e das benzodiazepinas.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de dispensar estes medicamentos de acordo com as normas existentes na legislação em vigor, o que me permitiu perceber o rigoroso

controlo a que estes produtos estão sujeitos, evitando-se desta forma a sua utilização para fins ilícitos.

## **4.6 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

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

Atualmente, as gerações mais jovens obedecem à tendência global de seguir uma imagem estereotipada perfeita, ditada pelos cânones vigentes de beleza, o que as leva à procura de produtos dermocosméticos. Enquanto estagiária, de facto, não verifiquei essa realidade, em relação às camadas mais velhas; são escassos os idosos que solicitam este tipo de produtos.

O conceito de produto cosmético é definido no Decreto-Lei nº189/08 de 24 de setembro <sup>60</sup>, definindo-se como “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou corrigir os odores corporais.” A legislação enumera as substâncias interditas no fabrico destes produtos, estando estes obrigados ao cumprimento de determinadas exigências legais por uma necessidade de proteção da saúde pública. O INFARMED é a autoridade competente no domínio dos produtos cosméticos, sendo responsável por uma eficaz fiscalização do cumprimento de todas as exigências, com vista a garantir a proteção dos direitos e interesses dos consumidores.

Atendendo a que a maioria dos utentes são idosos com baixo poder de compra, a Farmácia Alla não aposta de forma significativa neste tipo de produtos. Não obstante, dispõe de um linear bastante completo de diversas gamas de produtos de marcas como, Uriage®, La Roche-Posay®, Avénne®, Ducray®, A-derma®, Dercos® e Vichy®. Na sua generalidade, as marcas apresentam gamas para antienvhecimento, hidratação, proteção solar, pele atópica, pele com irritação, vermelhidão e descamação, higiene íntima, uso capilar, entre outras. A organização dos lineares é efetuada por marcas, sendo que cada qual está dividida por gamas, de acordo com a finalidade a que se destinam.

Muitas das pessoas que se dirigem à farmácia com o intuito de adquirir um produto deste género já sabem o que querem. Algumas, contudo, solicitam auxílio ao farmacêutico, de forma a fazer a melhor escolha possível, de acordo com o pretendido. Para um aconselhamento assertivo, é necessário conhecer os cuidados que a pessoa já faz e o que pode ser melhorado, tendo sempre em atenção o tipo de pele do utente.

Como efetuei o meu estágio no período da primavera e início do verão, tive muitos utentes a pedir-me aconselhamento sobre protetores solares. Os produtos de higiene íntima e as pastas dentárias foram, igualmente, dos mais solicitados. Recordo-me da ocorrência de um surto de varicela, durante o meu período de estágio, em que uma senhora, com cerca de 30 anos, se dirigiu à

farmácia e relatou que o seu filho tinha varicela. Perguntei a idade da criança e se apresentava mais sintomas para além das típicas manchas na pele. A senhora informou que o seu filho tinha 5 anos e que tivera febre nos dias anteriores, mas que se tinha mantido vigilante desde então e que não tivera mais. Indagou se existia um medicamento para a varicela. Retorqui que não havia um medicamento específico, mas que, recentemente, devido ao surto de varicela na zona, já vira prescrições médicas para a varicela de um produto cosmético, da marca A-Derma®, da gama Cytelium Loção. Trata-se de uma loção seca que apazigua as zonas com tendência para a maceração, possuindo a vantagem de se poder aplicar no rosto, corpo e até em zonas íntimas externas a partir de bebés com 1 mês de idade.

#### **4.6.2 Produtos dietéticos para alimentação especial**

Os produtos dietéticos destinados a uma alimentação especial consistem em “géneros alimentícios sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou os seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por combinação de ambos”.

Estes produtos são essencialmente utilizados de forma a satisfazer as necessidades nutricionais de:

- Indivíduos cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados;
- Indivíduos com condições fisiológicas especiais que podem tirar benefícios de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos;
- Lactantes ou crianças de pouca idade em estado de saúde fragilizado;

Alguns destes produtos são, por exemplo: produtos destinados a determinadas intolerâncias alimentares, produtos hiperproteicos de baixo índice glicémico no caso de indivíduos diabéticos, produtos hipercalóricos no caso de indivíduos com patologias que comprometem a ingestão alimentar, produtos hipercalóricos e hiperproteicos em casos de anorexia e desnutrição associada a tratamentos oncológicos, entre outros. Também existem produtos específicos para casos de dificuldade de mastigação e/ou deglutição.

De realçar que alguns destes produtos escolhidos por indicação da Direção Geral de Saúde, em certas situações terapêuticas, podem ser prescritos e comparticipados pelo Estado Português. Contudo, a comparticipação a 100% só é possível caso a prescrição seja efetuada num dos hospitais que consta na lista enumerada do Despacho nº 25822/2005, de 15 de Dezembro. A prescrição segue as mesmas regras que os medicamentos em termos de nº de embalagens e validade de prescrição.

Nesta categoria de produtos, aqueles que me foram mais solicitados, ao longo do meu período de estágio, foram os produtos hiperproteicos e hipercalóricos. A Nestlé HealthScience®, a marca com a qual a Farmácia Alla mais trabalha, apresenta uma grande variedade de marcas, nomeadamente: Meritene®, Resource®, OptiFibre®, Novasource® entre outras, sendo que os produtos da gama Resource Energy® e os da gama Resource Protein® são os mais procurados. Caso o utente solicite um produto dietético especial, nunca antes vendido na farmácia, para alimentação especial, este nunca lhe é negado; é encomendado aos armazenistas que têm parceria com a Farmácia Alla, sendo, posteriormente, prestado ao utente todo o aconselhamento necessário acerca do produto.

### **4.6.3 Produtos dietéticos infantis**

Os produtos dietéticos para lactentes e crianças de pouca idade, como referido anteriormente, inserem-se no grupo dos produtos dietéticos para alimentação especial.

Recomenda-se que os bebés, sejam, sempre que possível, amamentados, idealmente com leite materno, de forma exclusiva, até aos 6 meses de idade e, de forma continuada, até aos 2 anos, com introdução de alimentos complementares. O aleitamento materno, contudo, nem sempre é possível, quer por opção da própria mulher ou por uma condição fisiológica que o não permita. No sentido de responder a esses casos, o mercado oferece uma vasta gama de produtos dietéticos infantis adaptados, de forma a suprir as exigências nutricionais dos bebés e crianças.

Este vasto grupo de produtos farmacêuticos incluem:

- Fórmulas para lactentes: alimentos destinados a lactentes durante os primeiros meses de vida e que satisfazem os requisitos nutricionais desses lactentes até à introdução de alimentação complementar adequada;
- Fórmulas de transição: alimentos destinados a lactentes quando é introduzida uma alimentação complementar adequada, que constituem o componente líquido principal de um regime alimentar progressivamente diversificado desses lactentes;
- Alimentos transformados à base de cereais: alimentos destinados a satisfazer as necessidades particulares de lactentes saudáveis aquando do seu desmame e de crianças pequenas saudáveis como suplemento do seu regime alimentar e/ou para a sua adaptação progressiva a alimentos correntes (...);
- Alimentos para bebés: alimentos destinados a satisfazer as necessidades particulares de lactentes saudáveis aquando do seu desmame e de crianças pequenas saudáveis como suplemento do seu regime alimentar e/ou para a sua adaptação progressiva a alimentos correntes, (...)"

Durante o meu período de estágio, não me foi oferecida a possibilidade de acompanhar casos clínicos que contemplassem estes produtos, mas tive acesso à informação disponibilizada pelas marcas com as quais a Farmácia Alla trabalha, nomeadamente, a Nestlé®, a Nutribén® e a Nutricia®. Recebi, também, aconselhamento sobre o tema por parte dos profissionais de saúde

que colaboram na Farmácia Alla. Neste âmbito, os produtos dietéticos infantis que a Farmácia Alla mais disponibiliza são os leites e as papas.

No que diz respeito aos produtos dietéticos infantis, destacam-se os leites artificiais, os quais podem ser classificados de acordo com a idade a que se destinam: leites para lactentes (0-6 meses), leites de transição (6-12 meses) e leites de crescimento (>12 meses). Para além deste tipo de leites, as diversas marcas oferecem uma gama de “leites especiais”, cuja formulação apresenta características apropriadas, a fim de evitar algumas patologias características dos bebés, tais como, cólicas, diarreia, obstipação, regurgitação, gases e intolerâncias alimentares, como, por exemplo, à lactose ou às proteínas do leite de vaca. Do mesmo modo, as marcas também apostam em gamas de leites para bebés prematuros.

O mercado do aleitamento artificial apresenta as seguintes fórmulas: parcialmente hidrolisadas, extensamente hidrolisadas/hipoalergénicas (HA), antiregurgitação (AR), anticólicas (AC), anti-obstipantes, sem lactose e ainda fórmulas para prematuros.

A partir dos 4 meses de idade, a alimentação dos bebés pode começar a ser complementada com papas, das quais existe uma enorme variedade. As papas podem ser classificadas em dois tipos: papas não lácteas, preparadas com o leite materno ou com o leite habitual do bebé, e papas lácteas, cuja preparação é feita com água. Posteriormente, podem ser introduzidos outros produtos, nomeadamente, os boiões de frutas, bolachinhas e *snacks*. Há marcas que oferecem, também, as primeiras refeições em boiões.

#### **4.6.4 Medicamentos e produtos de uso veterinário**

A definição de medicamento veterinário encontra-se descrita no Decreto-Lei nº148/2008, de 29 de Julho. Assim sendo, define-se medicamento veterinário como “toda a substância ou associação de substância, como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.” Já a definição de produto de uso veterinário está disponível no Decreto-Lei nº 237/2009, de 15 de setembro, o qual descreve um produto de uso veterinário como uma substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas destinada a:

- ◆ Promoção do bem-estar e estado higieno-sanitário;
- ◆ Diagnóstico médico-veterinário;
- ◆ Promoção da segurança e higiene do ambiente que rodeia os animais (instalações);

A localização da cidade de Águeda junto a um meio rural favorece a procura, quer de medicamentos, quer de produtos de uso veterinário, contribuindo para que estes tenham um valor significativo no total de receita da farmácia.

A maioria dos produtos direcionados para animais dispensados na Farmácia Alla são medicamentos sujeitos a prescrição médico-veterinária. Os produtos mais solicitados, no decorrer do meu estágio, foram: desparasitantes externos e internos, pílulas anticoncepcionais orais para gatas e cadelas, terramicina em pó, vacinas para a febre hemorrágica e para os ataques súbitos dos coelhos e alguns leites de crescimento para cães.

No que diz respeito à desparasitação externa de cães e gatos, existem, pelo menos, duas formas farmacêuticas com as quais tive familiaridade: as pipetas e os comprimidos. Para cães, existe uma vasta diversidade de pipetas com a qual tive contacto, tendo dispensado: Frontline®, Amflee®, Amflee Combo® e Advantix®. Dispensei, igualmente, o comprimido Bravecto®, para combater as pulgas e caracóis dos cães, cuja duração de eficácia (3 meses) é superior à das pipetas que têm de ser administradas mensalmente, mas este comprimido é, atualmente, sujeito a receita veterinária. Quanto aos gatos, apenas dispensei desparasitantes em forma de pipetas de diversas marcas: Frontline®, Amflee®, Amflee Combo® e Advantage®. Na dispensa destes produtos é necessário ter em consideração o peso/idade do animal, averiguar se o pelo do animal esteve em contacto com água nos dias anteriores e indagar a data da última desparasitação. Deve-se ainda recomendar que o animal não entre em contacto com água nos 2 dias anteriores e seguintes à aplicação da pipeta. Esta deve ser aplicada no sentido contrário ao do crescimento do pelo, o qual deve ser bem afastado; se o animal for de grande porte, não se deve aplicar a totalidade da pipeta no mesmo local, uma vez que é seguro espalhá-la por todo o lombo até um local onde o cão/gato não consiga lambê-lo. Quanto aos desparasitantes internos, aqueles com os quais mais contactei foram o Drontal® para gatos e o Drontal® para cães. Dispensei, igualmente, pó para desparasitação interna de porcos (SPVermes®).

#### **4.6.5 Medicamentos homeopáticos**

Contrariando a minha expectativa inicial, durante a realização do meu estágio, observei que os medicamentos homeopáticos têm uma procura bastante significativa. Assim, a Farmácia Alla disponibiliza uma vasta e variada seleção destes medicamentos. Quando não há *stock* de um dado produto, contacta-se o laboratório preferencial com o qual a Farmácia Alla trabalha, isto é, a Boiron, ou, em caso muito urgente, e se houver essa possibilidade, manda-se vir o produto por encomenda instantânea à Alliance Healthcare. Se ambos os laboratórios não conseguirem dar resposta à encomenda, é pedido que seja feita manipulação na Farmácia Melo, em Lisboa.

Entende-se por medicamento homeopático, todo o medicamento que é obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou nas farmacopeias de qualquer Estado membro da União Europeia, que possua propriedades curativas ou preventivas de doenças no Homem e dos seus sintomas, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as funções orgânicas.

A homeopatia assenta no princípio da simultaneidade, isto é, utiliza o princípio da cura pelo semelhante. Consiste em administrar aos doentes doses ultradiluídas e dinamizadas das substâncias que promovem a mesma patologia num ser saudável e em concentrações maiores, com o objetivo de estimular o organismo a promover a cura.

Para ser considerado um medicamento homeopático, este tem de obedecer às seguintes características:

- Administração por via oral ou tópica;
- Grau de diluição que garanta a inocuidade do produto, não devendo este conter mais de uma parte por 10000 de tintura-mãe, nem mais de 1/100 da mais pequena dose eventualmente utilizada em alopátia para as substâncias ativas, cuja presença num medicamento alopático obrigue a prescrição médica;
- Ausência de indicações terapêuticas especiais no rótulo ou informação relativa ao produto.

O processo de fabrico dos medicamentos homeopáticos consiste num processo rigoroso, no qual, a partir de tintura-mãe (extrações de substâncias vegetais ou de animais dissolvidas e/ou extraídas por maceração ou percolação numa solução hidroalcoólica), são preparadas, por processos de diluição-dinamização, matrizes de diferentes concentrações (5 CH, 9 CH, 15 CH, 30 CH, 200CH). Relativamente à produção do suporte neutro, as matérias-primas utilizadas são a lactose 15% e a sacarose 85%, sendo que o processo de tamisação diferencia os tipos de suporte: glóbulos que são obtidos após 13 dias, cuja tamisação corresponde a um diâmetro de 1,8 mm, enquanto que em grânulos obtidos após 16 dias, a tamisação é realizada com um diâmetro de 3,8mm. Por último, com vista a obter-se a homogeneidade do medicamento, opta-se por realizar impregnação simples ou tripla.

A Farmácia Alla não dispõe do serviço de preparação de manipulados de medicamentos homeopáticos pelo que, quando surge uma prescrição médica para manipulação homeopática, contactamos a Farmácia Melo. Esta é contactada via *e-mail*, enviando-se a prescrição médica do manipulado. Normalmente, a Farmácia Melo responde de forma célere, informando se poderá satisfazer o pedido. Caso a resposta seja afirmativa, no prazo de 2 ou 3 dias, o utente tem o seu medicamento disponível.

Mau grado meu, não tive ainda a oportunidade de realizar uma formação no âmbito da homeopatia; não obstante, tive acesso à documentação e aos apontamentos de uma formação bastante completa frequentada por uma farmacêutica, colaboradora da Farmácia Alla. Graças à informação disponibilizada, pude aconselhar alguns produtos homeopáticos, nomeadamente, o Stodal® e o Sedatif PC®.

O Stodal® foi dispensado a uma utente, na faixa etária dos 30- 35 anos, que, durante a sua peregrinação ao Santuário de Fátima, se dirigiu à farmácia, explicando que tinha tosse e que

queria acabar com a mesma, mas que estava grávida. Calmamente, fiz uma avaliação da utente, questionando o tipo de tosse e a duração da sintomatologia. Esta respondeu-me que era tosse produtiva e que durava há cerca de 2 dias. Questionei se fazia alguma medicação, a qual respondeu que tomava ácido fólico devido à gravidez. A acetilcisteína (Fluimucil®), normalmente, é o que se aconselha em primeira linha, devido ao seu mecanismo duplo de mucolítico direto e à sua ação poderosa antioxidante direta e indireta; todavia, atendendo a que se tratava de uma mulher grávida, o Fluimucil® deve ser utilizado com precaução. Tal como o Bisolvon® (ambroxol), deve ser evitado em grávidas. Desta forma, aconselhei o Stodal®, um medicamento homeopático indicado para todos os tipos de tosse (seca, produtiva e evolutiva) de diferentes origens, que não atua à nível do SNC, seguro para toda a família, desde os recém-nascidos, às grávidas, mães a amamentar e até ao idoso polimedicado. Como se tratava de uma tosse com expetoração, recomendei como posologia 5 ou 15 mL 3 a 6 vezes por dia. Aconselhei, igualmente, que, aquando da toma, deve-se deixar o xarope cerca de 30 segundos na boca. Por último, questionei se sentia irritação na garganta derivada da tosse e, caso tivesse, aconselhei umas pastilhas, tais como, Strepsils®, Mebocaína®, as quais poderiam ser úteis na diminuição do desconforto.

Outra situação na qual aconselhei um medicamento homeopático foi a seguinte: um utente deslocou-se a farmácia e pediu um medicamento para dormir, não para si, mas para a esposa que se encontrava grávida. Questionei se era só dificuldade em dormir. O utente referiu que a esposa andava nervosa e ansiosa com o parto e que talvez fosse essa a causa de não conseguir dormir. Com isto, calculei que era uma série de fatores que estavam a provocar a situação. No que diz respeito a medicamentos de venda livre para auxiliar e regularizar o sono, existe uma vasta oferta, nomeadamente, Dormidina®, ZzzQuiz Natura Gomas®, Valdispert Noite Total®, Valdispert Noite Rapid®, entre outros. Uma vez que todos são contraindicados em casos de gravidez, aconselhei Sedatif PC®. Este é indicado em estados de ansiedade e emotivos ligeiros, perturbações ligeiras do sono e em pessoas com *stress*. Pode ser utilizado por toda a família, com uma posologia de 2 comprimidos 3 vezes ao dia.

#### **4.6.6 Dispositivos médicos**

O Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 junho estabelece os critérios a que devem obedecer a investigação, o processo de fabrico, a comercialização, a monitorização e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios.

Os dispositivos médicos são definidos como qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêutico, cujo efeito pretendido não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos.

Os dispositivos médicos podem ser utilizados no Ser Humano com os seguintes fins:

- ◆ Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;

- ◆ Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou deficiência;
- ◆ Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- ◆ Controlo da conceção.

Para a classificação dos dispositivos médicos, são tidos em consideração vários critérios como os potenciais riscos inerentes à sua utilização e os possíveis incidentes relacionados com as suas características e/ou funcionamento do mesmo, a duração do contacto do dispositivo com o corpo humano, a invisibilidade no corpo humano e a anatomia afetada pelo seu uso. Assim, os dispositivos médicos são classificados em:

- Dispositivos médicos de classe I -baixo risco (ex.: sacos coletores de urina, sacos para ostomia, fraldas, pensos para incontinência, colares cervicais, meias de compressão, pulsos, meias, joelheiras elásticas para fins médicos, cadeiras de roda, canadianas, muletas, pensos oculares, seringas sem agulha, luvas de exames, algodão entre outros);
- Dispositivos médicos de classe IIa -baixo médio risco (ex.: compressas de gaze hidrófila esterilizada ou não esterilizada, termómetro com pilha, medidores de tensão arterial, lancetas, luvas cirúrgicas, entre outros);
- Dispositivos médicos de classe IIb - alto médio risco (ex.: canetas de insulina, diafragmas, preservativos masculinos, etc.)
- Dispositivos médicos de classe III -alto risco (ex.: pensos com medicamentos, dispositivos intrauterinos que não libertem progestagénios, entre outros.)
- Dispositivos médicos para Diagnóstico *In Vitro* (ex.: teste de gravidez, equipamento para medição de glicémia, reagente tiras-teste para a determinação de glicémia, glicosúria e cetonúria, frascos para colheita de urina asséptica, expetoração...)

Dada a diversidade de dispositivos médicos, as farmácias não conseguem ter *stocks* de todos os produtos. Não obstante, a Farmácia Alla dispõe de uma oferta considerável, sobretudo, dispositivos de classe I e II, assim como dispositivos médicos para Diagnóstico *In Vitro*. Durante o meu período de estágio, devido às circunstâncias atuais da pandemia SAR-Cov2, diariamente, surgiam utentes a pedir autotestes rápidos para o antigénio SARS-CoV-2, sendo que a maioria já os sabia usar, embora, de vez em quando, ainda aparecessem utentes que não sabiam. Outro tipo de dispositivos médicos que tinham muita saída eram os sacos para ostomia. A escolha dos sacos coletores depende do tipo de ostomia (colostomia, ileostomia e urostomia), existindo vários tipos, desde sistemas de uma única peça (saco autoaderente) ou sistemas de duas peças (composto pelo saco e a placa, em que o saco pode ser fechado, drenável e /ou com torneira). Face à grande variedade de sacos com características tão particulares, só mediante a apresentação da receita médica com a referência do saco é que se encomenda, de forma a não haver enganos. Os utentes que fazem este tipo de produtos sabem que, normalmente, têm de ser encomendados e, por isso, já os pedem de forma antecipada, podendo, nalguns casos, conseguir-se o produto para o mesmo

dia ou, o mais tardar, para o dia seguinte. Para além dos sacos de ostomia, igualmente frequente, é a procura de meias de compressão e de meias de descanso, quer seja com indicação médica ou não. Nestas situações, pede-se ao utente que se dirija à farmácia no dia seguinte, de manhã, quando a perna não está inchada, de forma a que as medidas da perna sejam as mais corretas. Caso a farmácia não tenha o modelo ou o tamanho da meia do utente, enviam-se os dados da meia e em 2/3 dias o utente recebe-a. A marca com a qual tive contacto foi a Medi, sendo os modelos Mediven sheer & soft® os mais requisitados.

Tive a oportunidade de aconselhar uma joalheira elástica a uma utente, que apresentou uma prescrição médica para uma joalheira fechada. Tirei medidas e enquadrei-as no quadro auxiliar de tamanhos; o recomendado foi o tamanho III. A utente experimentou e, embora declara que estava do seu agrado, pediu para experimentar um tamanho mais baixo. No entanto, após experimentar, não conseguia realizar convenientemente os movimentos de tão apertado que estava e decidiu levar o tamanho inicial, ou seja, o tamanho III.

#### **4.6.7 Fitoterapia e suplementos nutricionais**

A fitoterapia baseia-se em medicamentos à base de plantas, isto é, medicamentos que tenham exclusivamente como substância ativas:

- ◆ Uma ou mais substâncias derivadas de plantas;
- ◆ Uma ou mais preparações à base de plantas;
- ◆ Uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas;

Os produtos fitoterapêuticos constituem um grupo heterogéneo, podendo haver uns com registo de medicamento (Biloban®) e outros com registo de suplemento alimentar. Alguns destes produtos podem ser encontrados nos lineares na zona de atendimento, o que não significa que dispensam um aconselhamento farmacêutico adequado. O farmacêutico deve desempenhar um papel preponderante no combate à ideia que por serem produtos naturais provenientes de plantas não acarretam qualquer risco para a saúde humana. Curiosamente, durante a realização do meu estágio, foram raros os utentes que me pediram este tipo de produtos. Só tive uma utente que me pediu Agiolax® granulado que já costumava fazer.

O mesmo não acontece com os suplementos nutricionais, os quais têm bastante procura. Os suplementos alimentares são fontes concentradas de determinadas substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, puras ou combinadas, que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal. Estes produtos podem ser comercializados na forma de cápsulas, comprimidos, pastilhas, saquetas em pó, ampolas de líquido ou outras formas similares. Deve-se sempre reforçar a ideia de que a toma de suplementos alimentares não substitui uma alimentação saudável e variada. Dentro desta categoria, os produtos mais solicitados foram: Centrum®, Bio-Ativo®, Viterra®, Acutil®, MaxnésioCardio®, Magnesium Ok® e Cartisil®,

Sargenor®.

Neste âmbito, tive a oportunidade de participar numa formação presencial patrocinada pela Pharmanord, na qual foi apresentado o Bio-Ativo Selénio+ Zinco. A Pharmanord ofereceu, igualmente, uma formação, na farmácia, sobre o Bio-Ativo Arroz Vermelho que sofreu alterações no que diz respeito à sua dose. Esta alteração na dose no Bio-Ativo Arroz Vermelho foi muito desafiante no sentido em que os utentes não conseguiam compreender a razão de ter havido uma redução tão significativa da dose de arroz vermelho. Esta alteração deve-se a uma imposição por parte da União Europeia que proibiu a utilização de monacolínes de arroz vermelho fermentado a níveis de 3 mg ou mais por porção recomendada do produto para consumo diário; a fim manter este produto com estatuto de suplemento alimentar, a Pharmanord, viu-se obrigada a reduzir a dose.

## **5. Medicamentos manipulados**

Atualmente, a indústria farmacêutica responde cada vez mais eficazmente às necessidades terapêuticas, pelo que a preparação de medicamentos manipulados tem vindo a diminuir nas farmácias comunitárias. Por este motivo, na farmácia onde efetuei o meu estágio, as receitas que surgem de medicamentos manipulados são escassas.

Relativamente aos medicamentos manipulados, estes podem ser classificados como: preparações oficiais (preparação do medicamento tendo por base indicações de uma Farmacopeia em vigor ou do Formulário Galénico) e fórmulas magistrais (preparação do medicamento feito segundo uma prescrição médica). Constatei que o reduzido número de receitas de medicamentos manipulados que surgiam eram, maioritariamente, preparações oficiais.

Durante o meu período de estágio, tive uma única oportunidade de observar a preparação de um medicamento manipulado, álcool boricado, para instilação no ouvido. Embora tenha estado presente na qualidade de mero observador, recebi, contudo, a incumbência de fazer a ficha de preparação do manipulado, assim como a de realizar os cálculos necessários.

Houve um caso de uma receita de um medicamento manipulado bastante complexo que, devido à pequenez do laboratório da farmácia, e ao número reduzido dos seus equipamentos e matérias-primas (devido à pouca procura deste serviço), fez com que se solicitasse a preparação do mesmo a outra farmácia, nomeadamente, à Farmácia Serpa Pinto, com sede no Porto.

## **6. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Alla**

As farmácias da atualidade diferem das farmácias de antanho. As farmácias sofreram uma

evolução, progredindo de meros locais de dispensa de medicamentos para locais onde se prestam serviços de saúde. Dado à sua posição privilegiada junto da população, as farmácias comunitárias podem desempenhar um papel extremamente importante, quer na prevenção, quer na promoção da saúde da comunidade. Por essa razão, atualmente, quase todas as farmácias do nosso país oferecem serviços farmacêuticos. Os cuidados de saúde que podem ser prestados pelas farmácias aos utentes encontram-se definidos na Portaria nº1429/2007, de 2 de novembro.

Na Farmácia Alla, a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos constitui um dos principais serviços prestados pela farmácia. Diariamente, são realizados inúmeros testes, tais como os de medição da pressão arterial (PA), de forma a alertar os utentes, que não fazem qualquer medicação, para possível diagnóstico de HÁ, ou, simplesmente, para efetuar um controlo deste parâmetro em pessoas já diagnosticadas que pretendem ter os valores estabilizados. O diagnóstico terá de ser, posteriormente, confirmado pelo médico. A Farmácia Alla disponibiliza, igualmente, serviços de medição do colesterol total, triglicéridos e glicémia e, ainda, medidas antropométricas como o peso, altura e IMC. Para além destes, oferece um serviço de nutrição, o qual constitui outra mais-valia para os utentes, sendo procurado essencialmente para a perda de peso.

Para a medição do peso, altura e IMC, a Farmácia Alla dispõe de uma balança eletrónica na zona do atendimento. Os utentes, por vezes, solicitam a ajuda dos farmacêuticos para a interpretação do talão resumo que sai da balança com as medidas efetuadas. Quando os valores não se encontram dentro dos valores de referência, tentamos sempre aconselhar medidas não farmacológicas e, nos casos mais graves, reencaminhamos para avaliação médica.

Quanto à medição da PA, recorre-se a um tensiómetro digital, o Veroval duo control®, sendo este serviço completamente gratuito. Costuma ser realizado na zona de atendimento, mas, quando é solicitado pelo utente, ou quando é necessário maior privacidade, este é encaminhado para o gabinete de atendimento personalizado 1. Antes de proceder à medição, o doente deve sentar-se e repousar durante cinco a dez minutos. É igualmente importante indagar se não fumou ou ingeriu café ou bebidas alcoólicas nos últimos trinta minutos antes da medicação. Enquanto o utente repousa, o farmacêutico pode questioná-lo sobre o motivo pelo qual pretende medir a PA, se sofre de HTA e, no caso de a resposta ser afirmativa, inquirir se segue alguma terapêutica e que medicamentos é que esta inclui. Esta conversa inicial ajuda o utente a sentir-se mais confortável. Ao longo do meu período de estágio, como este é um serviço gratuito, tive a oportunidade de realizar várias medições, sendo que houve uma situação muito particular que passo a descrever.

Uma utente octogenária, cliente habitual, sempre que se dirige à farmácia, pede para lhe medirmos a tensão arterial, pois esta tende a ser baixa. Realizei uma primeira medição na zona de atendimento, mas deu no painel principal erro do tipo 1. Efetuei uma segunda medição e apareceu a mesma informação. Pensei que fosse da braçadeira e mudei para uma de tamanho superior, mas a mensagem de aviso de erro não se alterou. Desta forma, pedi à utente para se

dirigir à sala de atendimento personalizado, onde repousou durante alguns minutos para iniciarmos mais uma medição. O aviso de erro perdurou, mas, dessa vez, o erro indicado foi do tipo 2. Posto isto, fui averiguar o que significavam os tipos de erro, nas instruções do aparelho. A mensagem de aviso de erro tipo 1 significa que os sinais de medição não são detetados ou são de difícil deteção no caso de pulsação demasiada fraca, enquanto, que a mensagem de erro tipo 2 significa que a braçadeira não insufla ou não insufla com a rapidez suficiente. Com as mensagens de erro decodificadas, iniciámos uma medição manual que veio corroborar a mensagem do erro 1, pois a pressão arterial da utente encontrava-se, realmente, muito baixa. Pedi à senhora que ficasse a repousar mais alguns minutos para se voltar a fazer outra medição e recomendei-lhe que se mantivesse vigilante durante os dias seguintes.

A determinação da glicémia efetua-se através de uma pequena quantidade de sangue obtida após picada no dedo, anteriormente desinfetado com álcool, com uma lanceta. A amostra é recolhida para uma tira de teste previamente inserida num aparelho destinado para esse fim, onde aparece, passados alguns segundos, o valor da glicémia. Antes de encetar o procedimento, deve-se inquirir se o utente possui as mãos quentes; caso a resposta seja negativa, é importante aquecer o dedo para melhorar a circulação e, desse modo, facilitar a recolha do sangue. No procedimento da determinação de colesterol total e triglicéridos, a quantidade de amostra de sangue necessária é bastante mais significativa do que para a determinação da glicémia. A amostra de sangue é recolhida e depositada na tira de teste correspondente ao respetivo parâmetro a avaliar. Tal como referido anteriormente no teste de glicémia, também nestes procedimentos é importante desinfetar com álcool o local de punção, a fim de evitar que gorduras presentes na superfície da pele desviem os resultados.

A Farmácia Alla oferece a cada utente um cartão para o registo destas determinações, o que permite um acompanhamento do utente através da análise integrada das várias medições registadas até à data. Para além dos serviços farmacêuticos supracitados, com a pandemia do vírus SARS-coV-2, a Farmácia Alla disponibiliza, mediante marcação, a realização de testes rápidos de antigénio para a Covid-19. Por isso, desempenhava, frequentemente, tarefas de natureza burocrática, tais como o preenchimento das fichas com os dados dos utentes, necessárias para a realização destes testes.

É importante salientar que a Farmácia Alla oferece o serviço da Valormed e do Agulhão. A Valormed é uma sociedade sem fins lucrativos responsável pela recolha e pelo tratamento dos resíduos farmacêuticos, não se restringindo exclusivamente à recolha das embalagens vazias e dos produtos fora da validade de uso humano, mas, igualmente, das embalagens de medicamentos e de produtos de uso veterinário provenientes das explorações agrícolas. Assim, a Valormed disponibiliza contentores às farmácias para que as pessoas depositem as embalagens vazias e os medicamentos fora de uso de forma segura e cómoda. Quando os contentores atingem a sua capacidade máxima, são selados e é preenchido um documento por via do sistema de *software* da farmácia, o qual é agrafado ao contentor recolhido pelo armazenista. Sempre que se me

apresentava a oportunidade, instigava os utentes a depositarem as embalagens vazias ou os medicamentos fora de validade num contentor próprio colocado à disposição, especificamente para o efeito, nas instalações da farmácia. Pude verificar que as pessoas aceitam de bom grado este género de iniciativa e que estão cada vez mais recetivas, denotando uma maior consciencialização para a promoção de um meio ambiente mais sustentável. Havia situações em que as pessoas se deslocavam à farmácia, propositadamente, para depositarem os resíduos farmacêuticos no contentor.

A Farmácia Alla está integrada na Associação Farmácias de Portugal (AFP), a qual criou, em 2019, o projeto “Seringas Só No Agulhão”, de forma a dar resposta à falta de soluções seguras e ecológicas de recolha das seringas usadas pelos doentes diabéticos, bem como de todos os outros doentes que necessitam de medicamentos injetáveis. Neste sentido, quando surgia alguma prescrição de um medicamento injetável, instigava o utente a depositar no contentor da farmácia as suas agulhas ou canetas de insulina depois de usadas.

## **7. Verificação do receituário e faturação às entidades responsáveis**

A verificação do receituário é um procedimento realizado no final de cada mês com o intuito de garantir que a farmácia receba a comparticipação dos medicamentos dispensados.

No ato de dispensa dos MSRM, é atribuído um número, lote e uma série a cada receita médica, de acordo com a entidade de comparticipação. A receita eletrónica permite agrupar em dois tipos de lotes a totalidade do receituário que foi anteriormente conferido de forma eletrónica, no momento da dispensa: lote 99, que inclui as receitas registadas sem erros, e lote 98, que insere receitas médicas registadas com erros.

As receitas eletrónicas desmaterializadas constituem um lote único com um número ilimitado de receitas, enviadas automaticamente à Administração Central do Sistema de Saúde, quando a receita é fechada. O restante receituário, cuja conferência não é efetuada eletronicamente no momento da dispensa, tais como as receitas manuais e as receitas eletrónicas materializadas, é separado por lotes, de acordo com o organismo a que pertencem.

Nas receitas manuais, deverá ser verificada a identificação do utente (nome e número de utente), assinatura e vinheta do prescriptor, organismo de prescrição, local de prescrição, assim como a data da receita. Deve-se, ainda, verificar se a receita não contém rasuras. Posteriormente, deve-se averiguar a conformidade entre o medicamento prescrito e o medicamento dispensado e se as especificações legais referentes ao número de embalagens e dimensão das mesmas são cumpridas. De somenos importância é a verificação da assinatura do utente e do farmacêutico responsável pela dispensa, do carimbo da farmácia e da data de dispensa.

Quanto às receitas eletrônicas materializadas, devem ser verificadas as seguintes condições: medicamentos dispensados, assinatura do médico, do farmacêutico e do utente, a data de dispensa e o carimbo da farmácia.

Depois do primeiro passo de conferência de conformidade das receitas, as mesmas são organizadas em lotes por ordem crescente com um máximo de 30 receitas em cada qual, nos respetivos organismos ou planos de participação. O procedimento seguinte é realizado informaticamente e consiste nas seguintes etapas:

- 1) No menu principal do *software* SPharm, selecionar Faturação/Entidades;
- 2) No submenu Faturação/Entidades selecionar Faturação;
- 3) De seguida, selecionar a opção Verbetes, onde se deve identificar o mês relativo à faturação e imprimir os verbetes de Identificação do Lote. Cada verbete deve ser rubricado pelo operador, carimbado e anexado às receitas a que diz respeito;
- 4) Depois, novamente do submenu Faturação, deve-se selecionar Relação Resumo de Lotes, onde a identificação do mês relativo à faturação é obrigatória e a impressão do mesmo é feita uma a uma consoante o organismo de participação. Não esquecer que a assinatura do operador e carimbo da farmácia devem constar na Relação Resumo de Lotes. Este é anexado, por último, aos verbetes de Identificação do Lote do organismo de participação a que pertencem.
- 5) Por último, no separador Faturar, colocar o mês correspondente à faturação e a data de emissão, a qual corresponde ao último dia do mês da faturação, e obtém-se o valor total das receitas para cada entidade participadora.

Todos estes documentos têm de ser acompanhados com a guia de fatura.

No que diz respeito às receitas cuja entidade participadora é o Serviço Nacional de Saúde, estas são enviadas para CCM-SNS, na Maia. As restantes receitas referentes a outras entidades são enviadas à AFP que, posteriormente, as remete para cada uma das entidades responsáveis. Os documentos a enviar à AFP variam de acordo com as entidades participadoras. De forma a evitar qualquer falha, no momento do fecho do receituário, consulta-se a tabela atualizada disponibilizada pela AFP, que indica os documentos exigidos por cada entidade. Se nenhum erro for detetado, cada organismo devolve o valor da participação à AFP para depois ser enviado às farmácias.

Para além de se enviar todos os documentos em formato papel, também é exigido o envio da faturação eletrónica, processo realizado no *software*.

## **8. Casos clínicos**

No decorrer do estágio, tomei consciência da importância de um aconselhamento farmacêutico diferenciado para a promoção do uso adequado do medicamento e adesão à terapêutica. No momento da dispensa, o farmacêutico deverá adotar uma atitude crítica face aos medicamentos

ou produtos de saúde que estão a ser aconselhados, de forma a verificar se são realmente os mais indicados para o utente. Após proceder a esta avaliação, o farmacêutico deve fornecer toda a informação necessária para o uso correto do medicamento, tendo em conta as habilitações literárias e a condição social do utente, de forma a adaptar o discurso. O farmacêutico deverá dar informações sobre a função do medicamento, a posologia, o modo de administração, as reações adversas frequentes, as contraindicações, entre outras.

Nessa senda, descrevo, de seguida, alguns casos interessantes e peculiares que surgiram ao longo do meu estágio:

**Caso clínico nº1:** Um utente de nacionalidade portuguesa reformado, que esteve muitos anos emigrado na Alemanha, na faixa etária dos 65-75 anos, dirigiu-se à farmácia com uma pequena parte identificativa de uma caixa de um medicamento que era comercializado na Alemanha e questionou se o mesmo era comercializado em Portugal. Posto isto, dirigi-me ao *back office* e, após conferir com uma farmacêutica, chegamos à conclusão que a substância ativa era o cloridrato de xilometazolina 1 mg. Desta forma, questionei o utente para que efeito pretendia este produto e ele referiu que tinha congestão nasal. Inquiri, de seguida, se a congestão nasal se devia a uma constipação/gripe, ou se o utente tinha historial de rinite/sinusite. Ele respondeu que seria, provavelmente, de uma constipação. Posto isto, aconselhei-lhe o Vibrocil Actilong®, que possui na sua composição a substância ativa idêntica à do medicamento que solicitara. Dispensei-lho, indicando-lhe para fazer 2 a 3 gotas em cada narina, mas alertando-o para não exceder o tratamento por mais de 5 dias consecutivos devido ao risco de poder causar efeito de congestão *rebound*. Tranquilei o utente, informando-o tratar-se, normalmente, de um medicamento seguro, mas prevenindo-o que efeitos secundários, como sensação de ardor local, irritação ou secura da mucosa nasal, podem sempre acontecer.

**Caso clínico 2:** Uma utente septuagenária dirigiu-se à farmácia com uma receita da sua medicação crónica e, durante o atendimento, questionou se não haveria alguma forma de conseguir obter o Sildenafil com uma dosagem de 6,25 mg. Intrigada, indaguei o motivo do pedido dessa dosagem tão específica de sildenafil e para que efeito se destinava. A utente explicou-me, então, que o seu animal de estimação, um cão, fazia sildenafil 6,5 mg para a hipertensão pulmonar. Para esse efeito, costumava comprar caixas de sildenafil 25 mg e partia o comprimido para fazer a concentração de 6,5 mg. Queixou-se, ainda, da complexidade de partir o comprimido, assim como da despesa mensal que arcava com a medicação do seu cão. Com o intuito de ajudar a utente, contactámos a Farmácia Serpa Pinto, a farmácia à qual recorremos para realizar medicamentos manipulados, quando nos é impossível realizá-los nas instalações da Farmácia Alla. A resposta da Farmácia Serpa Pinto não se fez esperar; esta informou que já tinha efetuado esse tipo de manipulação e que apenas seria necessária uma prescrição médica veterinária. Contactámos a utente e transmitimos-lhe que a Farmácia Serpa Pinto manipulava 100 cápsulas de sildenafil 6,25 mg à x €, o que ficaria mais rentável caso comprasse 2 ou 3 caixas de sildenafil

a 10 mg. A utente anuiu e fez-nos chegar a receita veterinária, a qual enviámos à Farmácia Serpa Pinto. Desse então, a utente passou a encomendar esse manipulado a cada 3 meses.

Ao longo de todo o meu período o estágio, depararam-se-me inúmeras situações de utentes que se dirigiam a farmácia com sintomas de tosse: uns relatavam tosse seca, outros tosse com expetoração. Verificou-se, este ano, um acréscimo de casos de gripe e constipações fora da época de inverno; pensa-se que tenha sido resultado da retirada da obrigatoriedade do uso de máscaras nos espaços ao ar livre e, posteriormente, em locais fechados. Após 2 anos de uso obrigatório de máscara, durante os quais as pessoas estavam mais protegidas contra organismos invasores, a sua retirada levou ao surgimento de sintomas gripais, confundíveis, por vezes, com sintomatologia de infeção por SARS-COV-2. Estas situações foram recorrentes, tendo-as acompanhado ao longo do estágio, pois os farmacêuticos podem intervir de forma crítica e precisa. Verifiquei, contudo, alguma falta de informação por parte da população no que se refere ao tópico da tosse. Este desconhecimento dificulta o trabalho do farmacêutico, no sentido em que alguns utentes, num primeiro momento, referem que apresentam uma tosse seca, mas, com o avançar das perguntas, já mencionam que têm alguma expetoração.

Na abordagem farmacêutica, em primeiro lugar, deve-se perceber que tipo de tosse é que o utente apresenta, há quanto tempo tem aquela tosse, em que momento do dia predomina, se é para o próprio utente ou se é para outra pessoa, a sua idade, se se encontra em alguma condição especial (gravidez, aleitamento), se é ou não fumador, se toma alguma medicação, tais como IECAs, ARA II, IBPs, AINEs, Antagonistas dos canais de Cálcio, antirretrovirais, se pode ser uma tosse devido a uma infeção por SARCov-2. Farmacologicamente, para a tosse seca, é indicado o uso de antitússicos, que se agrupam em 2 tipos: os que têm ação central (atuam no SNC) e os que têm ação periférica. A codeína (MSRM) e o dextrometorfano (Bisoltusin®) são antitússicos de ação central opióide e não opióide, respetivamente, que inibem o reflexo da tosse, diminuindo o número de estímulos que partem para os órgãos efetores, tendo ambos pouco potencial aditivo nas doses que são utilizadas como antitússicos, mas que podem apresentar os seguintes efeitos adversos: efeitos gastrointestinais, tonturas, depressão respiratória em doses elevadas, sonolência e efeitos aditivos com depressores do SNC). Outros antitússicos são, por exemplo, a oxolamina, levodropropizina (Levotuss®), butamirato e cloperastina. No caso da tosse produtiva, o tratamento da mesma enquadra 2 grandes grupos: expetorantes, que alteram a consistência do muco e aumentam o volume das secreções respiratórias, facilitando a sua eliminação e os mucolíticos, cujo mecanismo de ação consiste em diminuir a viscosidade e alterar a estrutura do muco de forma a eliminá-lo facilmente. Exemplos de expetorantes são: acetilcisteína (Fluimucil®), carbocisteína, bromexina (Bisolvon®), ambroxol, sobrerol, erdoesteína.

Para além da explicação da posologia indicada para o utente em questão, devem-se reforçar medidas não farmacológicas. Essas medidas não farmacológicas passam por: beber muitos líquidos, preferencialmente água ou chás; evitar possíveis causas da tosse, como tabaco, fármacos

e fatores ocupacionais ou ambientais; elevar a cabeceira da cama\almofada; dissolver na boca rebuçados sem açúcar para a tosse.

Neste âmbito, surgiu-me um caso clínico interessante, que passo a explicar.

**Caso clínico 3:** Um utente sexagenário, dirigiu-se à farmácia e pediu oxolamina em xarope com sabor a framboesa para a tosse. Questionei se o xarope era para ele ou se era para outra pessoa, assim como a duração da tosse. Respondeu afirmativamente, declarando que era para ele, e que já tinha uma tosse seca havia algum tempo; costumava fazer este xarope, porque “aliviava sempre alguma coisa”, mas que “passar nunca passava”. Com isto, referi que poderíamos estar a falar de um caso de tosse crónica. Indaguei se apresentava mais algum sintoma, o qual respondeu que não. Questionei que medicação fazia e o utente informou que fazia medicamentos para a hipertensão arterial, colesterol e tiróide. Desconfiei logo que a tosse pudesse ser um efeito adverso do IECA que fazia para o controlo da pressão arterial. Dei o meu parecer ao utente, o qual declarou que já não era a primeira vez que lho diziam. Posto isto, reforcei a necessidade de reavaliação da medicação por parte do médico. O utente continuou a querer levar o xarope. Alertei-o, contudo, que aquele tipo de xarope não era para ser usado, de forma contínua, durante longos períodos de tempo e da importância de ir ao médico.

**Caso clínico 4:** No decorrer do meu período de estágio, foram-me, ocasionalmente, apresentadas receitas eletrónicas com prescrições de antibióticos na forma de farmacêutica de suspensão. Eram, na sua totalidade, antibióticos prescritos para crianças. Nestas situações, informei que a prescrição era um antibiótico e questionava, de seguida, se aquela era a primeira vez que a criança ia fazer o antibiótico ou se já fizera e houvera registo de alergia. Se a resposta fosse negativa, procedia-se à restante avaliação da prescrição e dispensa do antibiótico. No final do atendimento, perguntava aos pais se pretendiam que o antibiótico fosse preparado na farmácia ou não. A maioria dos pais responde que prefere que já vá preparado, com receio de não o conseguirem preparar em casa. Assim, no *back office*, prepara-se o antibiótico com as seguintes etapas:

- 1) Agitar o pó em suspensão de forma que este fique solto para quando se for a colocar água no pó não fique todo colado, do género “empedrado”, no fundo do frasco;
- 2) Adicionar água, a qual deve estar à temperatura ambiente, pouco a pouco, até perto da marca indicada no próprio frasco do medicamento;
- 3) Agitar vigorosamente. Verificar-se-á, possivelmente, a formação de bolhas de ar devido à agitação, mas deve-se aguardar que as mesmas desapareçam;
- 4) Adicionar água até à marca indicada no frasco do medicamento;

Os antibióticos dispensados foram os seguintes: Clavamox e o Clamoxyl. Em ambos os casos, referi que tem de se agitar muito bem sempre antes de utilizar. Mencionei, ainda, a necessidade do Clavamox ter de ser armazenado no frigorífico, durante os 10 dias de validade; o Clamoxyl, por seu turno, também pode ser armazenado no frio, embora seja prescindível. O alerta dos efeitos

adversos mais comuns eram do foro digestivo, tais como, as náuseas, os vômitos, a diarreia, o inchado, os quais eram sempre mencionados.

**Caso clínico 5:** Uma utente, na faixa etária dos 30-35 anos, dirigiu-se à farmácia e pediu-me a pílula do dia seguinte, porque tivera uma relação desprotegida nessa manhã e que, havia já alguns dias, não tomava a sua pílula anticoncepcional. Alertei, de imediato, que a pílula do dia seguinte não é um método contraceutivo e que só se deve usar em situações excepcionais, e que esta não protege contra as DSTs. Logo de seguida, tentei seguir o procedimento recomendado para situações de contraceção de emergência. Inquiri a hora em que a relação sexual ocorrera, se nas últimas 72H (3 dias), a qual confirmou que não havia excedido esse tempo. Questionei em que fase do ciclo menstrual se encontrava, se estava na fase de ovulação ou se o período estava previsto em dias próximos. Infelizmente, a utente não conseguiu esclarecer em que fase do ciclo menstrual se encontrava, o que não facilitou o caso, na medida que não sabia quais eram as probabilidades de engravidar. De todo o modo, dispensei Postinor (1,5 mg de Levonorgestrel), referindo para não adiar a toma, uma vez que a eficácia da pílula será tanto maior quanto mais cedo a tomar depois da relação sexual não protegida, sendo que o ideal é dentro da faixa temporal de 12H após o ato sexual. Alertei para possíveis efeitos adversos da pílula, nomeadamente, dor de cabeça, náuseas, hemorragias irregulares até ao seu próximo período, o qual pode surgir mais cedo ou mais tarde do que o previsto; poderá, ainda, sentir tonturas, ter seios sensíveis e diarreia. Chamei a atenção para um aspeto muito importante, que é: caso tenha vômitos nas 3 horas seguintes à toma, será necessário repetir a toma. De seguida, a utente questionou-me se poderia retomar, normalmente, a sua pílula anticoncepcional. Desta forma, expliquei que o esquecimento de um único comprimido caso o atraso for inferior a 24 horas, deve tomar o comprimido assim que der conta do esquecimento e continuar a tomar a pílula normalmente, à hora habitual. Neste tipo de esquecimento, ou falha de um comprimido, a eficácia da pílula não é comprometida, independentemente da semana em que ocorre. Mas, se o esquecimento/falha for de dois ou mais comprimidos, a eficácia da pílula fica comprometida e os procedimentos devem ser os seguintes (dependendo da semana em que ocorram): se os esquecimentos ocorrem na primeira semana (do 1º ao 7º comprimido), deve-se ter em atenção se existiram relações sexuais nos 3 dias anteriores pois, se foi o caso, deve ponderar recorrer à contraceção de emergência e continuar a tomar a pílula normalmente. Para além disso, deve utilizar proteção adicional (preservativo) nos 7 dias seguintes; se os esquecimentos foram na segunda semana (do 8º ao 14º comprimido), prosseguir a toma da embalagem e usar proteção adicional (preservativo) nos 7 dias seguintes; se os esquecimentos acontecerem na 3ª semana (do 15º ao 21º comprimido), deve terminar a embalagem e iniciar outra sem fazer pausa, assim como usar contraceção adicional (preservativo) nos 7 dias seguintes. Como a utente não sabia em que fase do ciclo menstrual se encontrava, a recomendação que eu dei foi que começasse logo a fazer a sua pílula habitual e que não fizesse os dias de pausa, para começar logo uma nova embalagem após a última e o uso de um método contraceutivo de barreira durante, pelo menos, 7 dias, o tempo necessário para que a pílula volte a fazer efeito. Contudo, se tivesse vontade, para utilizar o preservativo até ao início de um novo ciclo menstrual.

**Caso clínico nº6:** Nas inúmeras prescrições médicas que surgem diariamente na farmácia, apareceu uma peculiar; a situação não ocorreu diretamente comigo, isto é, não fui eu que atendi o utente, mas, sim, outro colega, mas acabou por integrar toda a equipa da farmácia. Tratava-se de uma prescrição para um utente, na faixa etária dos 40-50 anos, de uma terapêutica para erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*. A primeira dúvida que surgiu em relação a essa prescrição foi a posologia. Entretanto, ao analisar novamente a prescrição, surgiu outra dúvida que era se a combinação dos antibióticos prescritos constava nas *guidelines* para a erradicação do *Helicobacter pylori*. Os medicamentos prescritos eram: um Inibidor da Bomba de Protão (IBP), claritromicina, metrodinazol, Amoxicilina

A Farmacêutica que fez o atendimento do utente ficou com o contacto da médica prescritora e contactou-a. Explanou as suas questões e as suas dúvidas quanto à prescrição em causa e à posologia, mas a médica corroborou que eram aqueles medicamentos e aquela posologia que pretendia para o tratamento daquele utente em concreto.

**Caso clínico nº7:** Um utente, o qual não excederia os 65 anos, quando foi levar a sua medicação habitual, questionou, durante o atendimento, se a farmácia vendia pó talco. Anuí e perguntei para que efeito o pretendia. O utente retorquiu que seria para aplicar diretamente nos pés. Questionei ainda, se era por causa do mau odor ou do suor dos pés, porque se fosse essa a razão, a farmácia disponha de outros produtos mais eficazes para esse efeito. O utente disse-me que não, mas que costumava colocar pó talco entre os dedos, porque estavam a “descamar”, davam-lhe comichão e que transpirava muito dos pés. Perante este cenário, suspeitei logo que poderia ser uma infeção fúngica, muito comum entre os dedos dos pés. Desta forma, expliquei ao utente que se poderia tratar e recomendei uma das 2 alternativas de venda livre: Canesten Unidia® ou o Canesten®. Expliquei que com o Canesten Unidia®, apenas bastaria uma aplicação diária, enquanto que com o Canesten®, teria de aplicar 2 – 3 vezes por dia. Por ser mais prático, o utente optou por levar o Canesten Unidia®. Por último, reforcei a importância de, depois do banho, secar muito bem os pés e entre os dedos. Também sugeri que, se tivesse possibilidade, para usar sapatos mais abertos, para não haver tanta transpiração no pé.

**Caso clínico nº8:** Foram muitos os casos de pessoas que vinham à farmácia, à procura das preparações para os exames de colonoscopias. Foi um desafio, em muitos casos, ajudarmos o utente, porque a maioria das marcas comerciais: Plenvu®, Moviprep®, na altura, estavam esgotadas. O utente vem, normalmente, com uma folha do próprio médico/clínica, onde irá realizar o exame com o nome da preparação. Recordo-me de um caso em que uma utente tinha o exame marcado dali a poucos dias, e a preparação preferencial da clínica onde ia estava esgotada. Mandou-se *e-mail* à clínica, que, de imediato, substituiu a preparação por outra que se encontrava disponível. Neste caso, teve-se de fazer uma folha com o esquema de como teria que fazer e todos os cuidados a ter, dado que a folha que tinha recebido não se adequava à nova preparação. Mesmo que as pessoas tenham a folha e nos digam que compreenderam tudo, na Farmácia Alla, tem-se

por norma explicar tudo de novo; em casos determinados, chega-se a pedir aos utentes que abram a caixa do medicamento, de forma a que realmente entendam as instruções.

## 9. Análise SWOT

Serve a presente análise SWOT para descrever e avaliar o meu estágio, de oitocentas horas, na Farmácia Alla. Tendo em conta o meu percurso, sob a orientação do Dr. Henrique Vieira, passo a descrever os “pontos fortes”, “pontos fracos”, “oportunidades” e “ameaças” enquanto estagiária.

### **Strengths -Pontos fortes**

**Equipa:** De realçar a enorme importância de toda a equipa, competente e inovadora, que me integrou da melhor maneira possível. Desde o primeiro dia de estágio, que me senti parte integrante da equipa, sendo este um dos principais pontos forte, uma vez que sempre me senti à vontade para colocar todas as questões e dúvidas.

**Farmácia:** A escolha da farmácia revelou-se uma mais-valia, porque é uma farmácia bem localizada, numa das zonas mais centrais da cidade, perto do Hospital De Águeda. Oferece muito trabalho e possui um grande volume de clientes heterogéneos, o que faz com que os períodos de menor afluência sejam raros. A maior parte da carteira de clientes é constituída por clientes fidelizados e os próprios se congratulam pelo facto de serem clientes desta farmácia há muitos anos. O facto de haver um elevado número de clientes regulares proporcionou-me um ambiente de confiança e cordialidade para com os utentes. Todos estes fatores, permitiram-me usufruir de um estágio dinâmico, oferecendo-me a possibilidade de enfrentar diversas situações, tais como: o contacto com delegados de informação médica, a obtenção de formações na farmácia, o contacto com diferentes tipos de utentes, desde os mais idosos, com maiores dificuldades e mais dúvidas, aos mais jovens e mais informados, obrigando-me a adaptar a forma de atendimento a cada situação. A Farmácia Alla é uma farmácia moderna, pois tenta sempre acompanhar as marcas e os produtos que estão na vanguarda, garantindo a segurança e eficácia para o utente que os adquire. O foco principal da Farmácia Alla é a satisfação do utente; sempre que a farmácia não dispõe em *stock* do produto pretendido pelo utente, por não trabalhar com aquela marca ou produto específico, ou por haver rutura de *stock*, tenta-se, sempre que possível, aconselhar o produto mais equivalente que se tenha disponível. No entanto, se a pessoa solicitar um dado produto em particular, tenta-se encomendá-lo nos armazenistas com os quais a farmácia trabalha, sendo que no prazo máximo de um dia o produto chega à farmácia. Caso os armazenistas não disponham do produto, liga-se às outras farmácias da cidade a perguntar se o têm; se o tiverem, reencaminhamos o utente para essa farmácia. A farmácia Alla oferece aos seus clientes, de forma gratuita, calendários de bolso, onde constam as Farmácias de Serviço em Águeda, bolsas para guardar receitas médicas, carteiras de moedas e, por último, na sequência da proibição de oferta de sacos de papel, sacos de pano.

**Variedade e diversificação de medicamentos e produtos de saúde:** A farmácia Alla

disponibiliza uma vasta gama de medicamentos e de outros produtos de saúde. A diversificação dos produtos oferecidos confere aos utentes uma grande variedade e oportunidade de escolha, para cada situação em particular. Por outro lado, exige, por parte dos profissionais de saúde, um domínio no que diz respeito ao conhecimento de todos os produtos que a farmácia comercializa para, posteriormente, o aconselhamento ser o melhor possível. Esta exigência, contudo, é motivadora, porque faz com que o trabalho diário não se torne monótono e que as recomendações sejam direcionadas para as especificidades de cada utente, não se limitando a um aconselhamento generalizado.

**Aprendizagem:** Tive a oportunidade de trabalhar em quase todas as áreas da farmácia. Comecei pelo *back office*, mais concretamente, por estar na zona das encomendas, onde realizei encomendas diárias, tratei da sua receção e da sua arrumação, bem como, ainda, da efetuação de devoluções. Nos outros momentos, procedia à reposição das gavetas e dos lineares. Outra tarefa que me ajudou bastante foi a verificação de validade dos produtos e medicamentos. Esta primeira fase foi de suma importância para me familiarizar com o circuito do medicamento dentro da própria farmácia e para saber onde cada medicamento era arrumado, o que se tornou uma mais-valia para a fase do atendimento ao balcão. Ulteriormente, comecei a acompanhar os profissionais de saúde nos atendimentos, de forma a adquirir competências na utilização do *software* da farmácia, assim como a tomar conhecimento das técnicas de abordagem ao utente. Acompanhava-os, igualmente, quando estes iam realizar os testes bioquímicos possíveis de serem executados na farmácia. No final de cada mês, auxiliava, também, no fecho do receituário mensal. Numa fase mais ulterior do estágio, depois de ter adquirido maior autonomia no trabalho, comecei a realizar atendimento ao balcão. Ao longo de todas estas etapas, contei com o apoio de toda a equipa, que me orientou e ensinou na realização das tarefas que me foram incumbidas.

**Atendimento de forma autónoma:** Foi preponderante a possibilidade que me foi dada de poder trabalhar de forma autónoma, dispondo de um computador e de um balcão exclusivos para efetuar atendimentos sem acompanhamento, pois permitiu-me desenvolver determinadas competências, tais como: a confiança no próprio trabalho, o espírito de responsabilidade, a autonomia, a capacidade de resolução de diferentes problemas, a capacidade de comunicação e, ainda, a capacidade em lidar com utentes heterogéneos. A aquisição de à-vontade no atendimento foi conseguida de forma progressiva, sendo que, nos primórdios, constituiu tarefa árdua estar atenta a todos os pormenores necessários e tentar esclarecer o utente da melhor forma, acrescentando ao facto que o medo de errar era enorme. No entanto, com a prática, tudo se processou com naturalidade. Este foi, sem dúvidas, o maior desafio do estágio, uma vez que se trata da tarefa de maior responsabilidade e a que exige maior domínio de conhecimentos.

**Sistema Informático-SPharma®:** Com o sistema informático implementado, as tarefas de uma farmácia encontram-se facilitadas. Esta ferramenta é aliada ao apoio do farmacêutico, já que permite o acesso rápido a uma vasta rede de informações bastante úteis, nomeadamente, o acesso ao RCM de um medicamento e o histórico de vendas de um determinado utente; permite, igualmente, que, nas fichas de clientes, se possam colocar mensagens de alertas, entre outras inúmeras outras funcionalidades. Essas mensagens de alertas são de extrema importância, essencialmente, para os estagiários, já que não conhecem os clientes. Durante o meu período de

estágio, uma das mensagens de alertas mais recorrente era a indicação do regime de comparticipação do utente, o que facilitava de forma substancial o atendimento e prevenia eventuais erros na entidade participadora.

## **Weaknesses -Pontos fracos**

**Dificuldade em relacionar a PA com marcas comerciais:** No começo do estágio, uma das minhas primeiras preocupações foi a de conhecer os produtos e medicamentos, familiarizando-me com os nomes comerciais e respetiva classificação farmacoterapêutica. Em detrimento desse esforço inicial, houve atendimentos em que senti dificuldade em relacionar o nome comercial com a substância ativa descrita na receita médica. Numerosos utentes conhecem apenas o medicamento pelo seu nome comercial, desconhecendo a sua substância ativa.

**Falta de confiança nos estagiários por parte dos utentes:** Durante o meu período de estágio, deparai-me, embora não com frequência, com algumas situações em que os utentes preferiam ser atendidos por “caras conhecidas”, ou por farmacêuticos com maior experiência, ao invés de ser atendidos por mim. Muitos desses utentes desculpavam-se, pedindo para eu “não levar a peito”, mas manifestando o desejo de serem atendidos por um profissional específico, porque já estavam habituados com ele. Constitui sempre uma desvantagem chegar a um local, onde os utentes já conhecem os profissionais e confiam no seu trabalho, acrescido ao facto de sermos estagiários dotados de pouca experiência e de sermos pessoas novas. Afigura-se difícil ganhar a confiança destes utentes para que aceitem a prestação dos nossos serviços.

**Situações de maior afluência de utentes na farmácia:** Não raras vezes, a farmácia caracteriza-se por uma maior afluência e, dado o ritmo de vida que a sociedade industrializada impõe às populações, o tempo constitui um fator decisivo na escolha de numerosos serviços. Desta forma, cada vez mais, os utentes recusam-se a esperar muito tempo para serem atendidos, mas, por vezes, a espera pode ser demorada devido à situação em si, quer pela quantidade de medicamentos a ser dispensada, quer pela necessidade de prestar informações e aconselhamento, ou de esclarecer eventuais dúvidas. Desta feita, um bom aconselhamento farmacêutico requer algum tempo e, na minha qualidade de estagiária e devido à minha escassa experiência, necessito de um tempo um pouco mais alargado, sentindo-me, por vezes, pressionada por alguns utentes, o que prejudicava o meu desempenho.

**Medicamentos manipulados:** Atualmente, uma vez que o número de prescrições de medicamentos manipulados é reduzido, explorei pouco essa competência ao longo do estágio.

**Falta de experiência e de conhecimentos/confiança para aconselhar:** Na fase do atendimento ao balcão, senti frequentemente insegurança, tendo que solicitar ajuda aos profissionais de saúde, que prontamente me ajudavam. Uma das temáticas em que senti que não detinha conhecimento suficiente para um bom aconselhamento foi na área dos produtos de uso veterinário. Apesar de no curso existir a unidade curricular opcional que aborda o estudo destes produtos, penso que seria importante que fosse uma unidade curricular obrigatória, pois facultaria uma visão mais prática do que é o trabalho do farmacêutico na área da veterinária, através da apresentação dos produtos que disponíveis para aconselhar, assim como dos problemas mais comuns que surgem na farmácia, e para os quais os utentes esperam uma solução.

No âmbito da farmácia comunitária, trata-se de uma área com grande potencial. A dermocosmética constituiu outra área, onde me senti pouco à vontade. Na cosmética, as marcas e as ofertas são bastante diversificadas, o que dificulta o aconselhamento quando não se detém um conhecimento aprofundado sobre cada produto em particular, de forma a que a escolha do produto cosmético seja a mais adequada ao utente.

**Interpretação de receitas manuais:** O facto de não estar familiarizada com as marcas comerciais dificultou a interpretação das receitas manuais, devido, não apenas à ilegibilidade da caligrafia, bem como à falta de experiência com este tipo de receituário.

## **Opportunities- Oportunidades**

**Formações:** É fundamental a participação da equipa em formações para um constante enriquecimento técnico-científico. Estas formações constituem sempre uma mais-valia, porque permitem conhecer os produtos das marcas através de profissionais credenciados acerca dos mesmos, os quais, em casos de dúvidas, esclarecem-nas. As formações que não ocorrem em contexto da farmácia permitem, igualmente, contactar com os colegas da farmácia num ambiente diferente.

**Contacto com outros profissionais de saúde:** Tive a possibilidade de contactar com outros profissionais, não só da área da farmácia, como de outras. Comuniquei, por exemplo, com delegados de informação médica que visitavam a farmácia e, ainda, com a nutricionista que dava consultas na farmácia. Esta possibilidade abre um leque de contactos na área, que pode representar uma mais-valia no futuro.

## **Threats- Ameaças**

**Venda de produtos farmacêuticos fora das farmácias:** Ao longo dos 5 meses de estágio, notei que a farmácia onde estive não aposta nem em *stock*, nem em diversidade de algumas categorias de produtos farmacêuticos, como é o caso da dermocosmética e dos produtos de puericultura; com o passar do tempo, compreendi a razão. Foi notório um caso, em que uma utente, na casa dos 30 anos, indagou o preço de um leite de transição. Como este grupo de produtos não possui elevada rotatividade, sendo quase sempre dispensados em noites de serviço. Ficámos com os dados da utente, a qual foi, posteriormente, contactada para garantia de que conseguíamos o produto e informação do respetivo preço. A utente agradeceu a atenção dispensada, mas declarou prontamente para não o encomendarmos, porque uma loja de grande superfície fazia um preço mais barato, do qual nos informou. Verificamos, desse modo, que o preço de venda dos armazenistas à farmácia correspondia ao preço de venda nessa loja em questão. Este é um caso de entre muitos que testemunha do desafio que constitui para as farmácias a aquisição de determinados produtos em concorrência direta com as grandes superfícies, que os adquirem em quantidades significativas, a fim de usufruírem de bonificações que permitem a prática de preços competitivos.

**Grande quantidade de medicamentos esgotados:** Esta situação foi recorrente ao longo

de todo o período de estágio. Houve um medicamento de uso veterinário, a Terramicina em pó que, desde que encetei o estágio até ao seu término, se manteve permanentemente esgotado. Isto gera enormes dificuldades no funcionamento da farmácia, pois os utentes dirigem-se ao balcão na expectativa da obtenção dos medicamentos prescritos pelo médico e, não conseguindo, por se encontrarem esgotados, cria-se uma situação de transtorno, não só para o utente, como, também, para a farmácia e para o farmacêutico que não conseguem satisfazer as necessidades dos seus utentes, potenciando o recurso a farmácias concorrentes. Verificaram-se situações de desespero, em que os utentes relataram que já se haviam dirigido às farmácias existentes nas redondezas, sendo que o produto se encontrava esgotado em todas. Nesses casos, aconselhávamos sempre o utente a dirigir-se com a máxima urgência ao médico, ou, se tivessem o seu contacto para lhe ligar, para este lhe propor uma alternativa terapêutica, ou para o reencaminhar à farmácia hospitalar. Foram numerosos os medicamentos esgotados, quer os de marca, quer os genéricos, tais como, a generalidade das dosagens do Ozempic®, Modina®, Rocatrol®, Lovenox®, entre outros muitos exemplos.

**Publicidade:** A publicidade de produtos de venda livre nas farmácias emitida na televisão e publicada nas revistas e noutros meios de comunicação pode constituir uma ameaça ao trabalho do farmacêutico, no que diz respeito ao aconselhamento. É caso frequente chegarem à farmácia utentes, principalmente, jovens, com uma ideia pré-determinada do produto que pretendem, o qual, por vezes, não é o mais indicado à particularidade do seu caso. Transforma-se num verdadeiro desafio para o farmacêutico explicar a estes utentes que o produto em questão não é recomendado para si, ou para o problema de que se queixa; em extremo, estas ocorrências podem pôr em causa a confiança nos profissionais, bem como na farmácia. Esta situação torna-se comum na dispensa de produtos dermocosméticos.

**Medicamentos rateados:** A lista de medicamentos rateados tende a aumentar, o que se traduz num constante desafio para as farmácias, particularmente, para as que dispõem de um menor poder de compra.

**Crise económica:** O meu estágio principiou aquando do início do conflito bélico entre a Rússia e Ucrânia. Desde então, tem-se verificado um aumento significativo do PVF de medicamentos não sujeitos a receita médica, o que se traduz num aumento no PVP ao cliente.

**Constante alteração nas embalagens dos medicamentos:** A alteração das caixas suscita algum desconforto nas farmácias, pois os utentes mais idosos, habituados a tomar o medicamento de uma caixa específica, com um aspeto específico, quando confrontados com uma embalagem diferente, ficam desconfiados, pensando não ser aquele o seu medicamento habitual. Durante a minha experiência no atendimento, foi-me possível verificar casos em que o utente mencionava o medicamento como “a caixa para a tensão é comprida e vermelha!”. Quando se verificavam mudanças no formato da embalagem, o utente declarava, frequentemente, que o produto não era o mesmo, visto o seu aspeto ser diferente daquele que costumava levar.

## 10. Bibliografia

1. Christen V, Hickmann S, Rechenberg B, Fent K. Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: A concept for their identification based on their mode of action. *Aquat Toxicol.* 2010;96(3):167-181. doi:10.1016/j.aquatox.2009.11.021
2. Quesada HB, Baptista ATA, Cusioli LF, Seibert D, de Oliveira Bezerra C, Bergamasco R. Surface water pollution by pharmaceuticals and an alternative of removal by low-cost adsorbents: A review. *Chemosphere.* 2019;222:766-780. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.02.009
3. Rivera-Utrilla J, Sánchez-Polo M, Ferro-García MÁ, Prados-Joya G, Ocampo-Pérez R. Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere.* 2013;93(7):1268-1287. doi:10.1016/j.chemosphere.2013.07.059
4. Geissen V, Mol H, Klumpp E, et al. Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management. *Int Soil Water Conserv Res.* 2015;3(1):57-65. doi:10.1016/j.iswcr.2015.03.002
5. Sangion A, Gramatica P. Hazard of pharmaceuticals for aquatic environment: Prioritization by structural approaches and prediction of ecotoxicity. *Environ Int.* 2016;95:131-143. doi:10.1016/j.envint.2016.08.008
6. Fatta-Kassinos D, Meric S, Nikolaou A. Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Anal Bioanal Chem.* 2011;399(1):251-275. doi:10.1007/s00216-010-4300-9
7. Boxall ABA, Rudd MA, Brooks BW, et al. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: What Are the Big Questions? *Environ Health Perspect.* 2012;120(9):1221-1229. doi:10.1289/ehp.1104477
8. Almeida Â, Silva MG, Soares AMVM, Freitas R. Concentrations levels and effects of 17alpha-Ethinylestradiol in freshwater and marine waters and bivalves: A review. *Environ Res.* 2020;185. doi:10.1016/J.ENVRES.2020.109316
9. Nunes B, Nunes B. A presença de fármacos no ambiente. *Acta Farm Port.* 2011;1(1):43-54.
10. Hormones in European Health Policies: How endocrinologists can contribute towards a healthier Europe. Published online 2021.
11. Hiller-Sturmhöfel S, Bartke A. *The Endocrine System An Overview.*
12. Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Thomas Zoeller R. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012 Summary for Decision-Makers interorganization programme for the sound management of chemicals.
13. Plahuta M, Tišler T, Toman MJ, Pintar A. Toxic and endocrine disrupting effects of wastewater treatment plant influents and effluents on a freshwater isopod *Asellus*

- aquaticus (Isopoda, Crustacea). *Chemosphere*. 2017;174:342-353. doi:10.1016/J.CHEMOSPHERE.2017.01.137
14. Nohynek GJ, Borgert CJ, Dietrich D, Rozman KK. Endocrine disruption: Fact or urban legend? *Toxicol Lett*. 2013;223(3):295-305. doi:10.1016/j.toxlet.2013.10.022
  15. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015;40(1):241-258. doi:10.1016/j.etap.2015.06.009
  16. *PT PT Comissão Europeia 734 Final Comunicação Da Comissão Ao Parlamento Europeu, Ao Conselho, Ao Comité Económico e Social Europeu e Ao Comité Das Regiões-Rumo a Um Quadro Abrangente Da União Europeia Em Matéria de Desreguladores Endócrinos.*
  17. Vilela CLS, Bassin JP, Peixoto RS. Water contamination by endocrine disruptors: Impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. *Environ Pollut*. 2018;235:546-559. doi:10.1016/j.envpol.2017.12.098
  18. Aris A, Shamsuddin A, Mangala S. Occurrence of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review | Elsevier Enhanced Reader. Published 2014. Accessed December 26, 2021. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0160412014001226?token=43FFD429ED5373735F06EF5C9B60A3F79772D092BDD0057906E8308FA15A9AC89E65ECED4EFD2CF6CADB420E6F83341F&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211226155917>
  19. Voisin AS, Fellous A, Earley RL, Silvestre F. Delayed impacts of developmental exposure to 17- $\alpha$ -ethynylestradiol in the self-fertilizing fish *Kryptolebias marmoratus*. *Aquat Toxicol*. 2016;180:247-257. doi:10.1016/J.AQUATOX.2016.10.003
  20. Sousa JCG, Ribeiro AR, Barbosa MO, et al. Monitoring of the 17 EU Watch List contaminants of emerging concern in the Ave and the Sousa Rivers. *Sci Total Environ*. 2019;649:1083-1095. doi:10.1016/J.SCITOTENV.2018.08.309
  21. Gonsioroski A, Mourikes VE, Flaws JA. Molecular Sciences Endocrine Disruptors in Water and Their Effects on the Reproductive System. doi:10.3390/ijms21061929
  22. Dan Liu, Wu S, Xu H, et al. Distribution and bioaccumulation of endocrine disrupting chemicals in water, sediment and fishes in a shallow Chinese freshwater lake: Implications for ecological and human health risks. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2017;140:222-229. doi:10.1016/J.ECOENV.2017.02.045
  23. Wee SY, Aris AZ. Endocrine disrupting compounds in drinking water supply system and human health risk implication. *Environ Int*. 2017;106:207-233. doi:10.1016/j.envint.2017.05.004
  24. Ribeiro C, Ângelo Pardal M, Martinho F, et al. Distribution of endocrine disruptors in the Mondego River estuary, Portugal. *Env Monit Assess*. 2009;149:183-193. doi:10.1007/s10661-008-0192-y

25. Adeel M, Song X, Wang Y, Francis D, Yang Y. Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. *Environ Int.* 2017;99:107-119. doi:10.1016/J.ENVINT.2016.12.010
26. Silva CP, Otero M, Esteves V. Processes for the elimination of estrogenic steroid hormones from water: A review. *Environ Pollut.* 2012;165:38-58. doi:10.1016/j.envpol.2012.02.002
27. Ying GG, Kookana RS, Ru YJ. Occurrence and fate of hormone steroids in the environment. *Environ Int.* 2002;28(6):545-551. doi:10.1016/S0160-4120(02)00075-2
28. Tang Z, Liu Z hua, Wang H, Dang Z, Liu Y. Occurrence and removal of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol (EE2) in municipal wastewater treatment plants: Current status and challenges. *Chemosphere.* 2021;271. doi:10.1016/J.CHEMOSPHERE.2021.129551
29. Meyer N, Santamaria CG, Müller JE, Schumacher A, Rodriguez HA, Zenclussen AC. Exposure to 17A-ethinyl estradiol during early pregnancy affects fetal growth and survival in mice. *Environ Pollut.* 2019;251:493-501. doi:10.1016/J.ENVPOL.2019.04.144
30. Bhandari RK, Deem SL, Holliday DK, et al. Effects of the environmental estrogenic contaminants bisphenol A and 17 $\alpha$ -ethinyl estradiol on sexual development and adult behaviors in aquatic wildlife species. *Gen Comp Endocrinol.* 2015;214:195-219. doi:10.1016/J.YGCEN.2014.09.014
31. Bilal M, Iqbal HMN. Persistence and impact of steroidal estrogens on the environment and their laccase-assisted removal. *Sci Total Environ.* 2019;690:447-459. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.07.025
32. Yamamoto FY, Garcia JRE, Kupsco A, Oliveira Ribeiro CA. Vitellogenin levels and others biomarkers show evidences of endocrine disruption in fish species from Iguaçu River - Southern Brazil. *Chemosphere.* 2017;186:88-99. doi:10.1016/J.CHEMOSPHERE.2017.07.111
33. Luzio A, Monteiro SM, Garcia-Santos S, Rocha E, Fontainhas-Fernandes AA, Coimbra AM. Zebrafish sex differentiation and gonad development after exposure to 17 $\alpha$ -ethinylestradiol, fadrozole and their binary mixture: A stereological study. *Aquat Toxicol.* 2015;166:83-95. doi:10.1016/J.AQUATOX.2015.07.015
34. Van Den Belt K, Verheyen R, Witters H. Effects of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol in a partial life-cycle test with zebrafish (*Danio rerio*): Effects on growth, gonads and female reproductive success. *Sci Total Environ.* 2003;309(1-3):127-137. doi:10.1016/S0048-9697(03)00046-9
35. Scholz S. 17- $\alpha$ -ethinylestradiol affects reproduction, sexual differentiation and aromatase gene expression of the medaka (*Oryzias latipes*). *Aquat Toxicol.* 2000;50(4):363-373. doi:10.1016/S0166-445X(00)00090-4
36. Hirakawa I, Miyagawa S, Katsu Y, et al. Gene expression profiles in the testis associated with testis-ova in adult Japanese medaka (*Oryzias latipes*) exposed to 17 $\alpha$ -ethinylestradiol. *Chemosphere.* 2012;87(7):668-674.

doi:10.1016/J.CHEMOSPHERE.2011.12.047

37. Aoki JY, Hatsuyama A, Hiramatsu N, Soyano K. Effects of ethynylestradiol on vitellogenin synthesis and sex differentiation in juvenile grey mullet (*Mugil cephalus*) persist after long-term exposure to a clean environment. *Comp Biochem Physiol - C Toxicol Pharmacol.* 2011;154(4):346-352. doi:10.1016/J.CBPC.2011.07.001
38. Oropesa AL, Martín-Hidalgo D, Fallola C, Gil MC. Effects of exposure to 17-alpha-ethynylestradiol on sperm quality of tench (*Tinca tinca*). *Ecotoxicol Environ Saf.* 2015;120:318-325. doi:10.1016/j.ecoenv.2015.06.016
39. Schultz IR, Skillman A, Nicolas J-M, Cyr DG, Nagler JJ. Short-term exposure to 17 $\alpha$ -ethynylestradiol decreases the fertility of sexually maturing male rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) . *Environ Toxicol Chem.* 2003;22(6):1272-1280. doi:10.1002/ETC.5620220613
40. Tompsett AR, Wiseman S, Higley E, Giesy JP, Hecker M. Effects of exposure to 17 $\alpha$ -ethynylestradiol during larval development on growth, sexual differentiation, and abundances of transcripts in the liver of the wood frog (*Lithobates sylvaticus*). *Aquat Toxicol.* 2013;126:42-51. doi:10.1016/J.AQUATOX.2012.10.003
41. Berg C, Gyllenhammar I, Kvarnryd M. *Xenopus tropicalis* as a test system for developmental and reproductive toxicity. *J Toxicol Environ Heal - Part A Curr Issues.* 2009;72(3-4):219-225. doi:10.1080/15287390802539079
42. Pettersson I, Arukwe A, Lundstedt-Enkel K, Mortensen AS, Berg C. Persistent sex-reversal and oviducal agenesis in adult *Xenopus (Silurana) tropicalis* frogs following larval exposure to the environmental pollutant ethynylestradiol. *Aquat Toxicol.* 2006;79(4):356-365. doi:10.1016/J.AQUATOX.2006.07.004
43. Matter JM, McMurry CS, Anthony AB, Dickerson RL. Development and implementation of endocrine biomarkers of exposure and effects in American alligators (*Alligator mississippiensis*). *Chemosphere.* 1998;37(9-12):1905-1914. doi:10.1016/S0045-6535(98)00257-4
44. Rehberger K, Wernicke von Siebenthal E, Bailey C, et al. Long-term exposure to low 17 $\alpha$ -ethynylestradiol (EE2) concentrations disrupts both the reproductive and the immune system of juvenile rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Environ Int.* 2020;142. doi:10.1016/j.envint.2020.105836
45. Chen Y, Li M, Yuan L, et al. Growth, blood health, antioxidant status and immune response in juvenile yellow catfish *Pelteobagrus fulvidraco* exposed to  $\alpha$ -ethynylestradiol (EE2). *Fish Shellfish Immunol.* 2017;69:1-5. doi:10.1016/J.FSI.2017.08.003
46. Mukherjee S, Ray M, Ray S. Shift in aggregation, ROS generation, antioxidative defense, lysozyme and acetylcholinesterase activities in the cells of an Indian freshwater sponge exposed to washing soda (sodium carbonate). *Comp Biochem Physiol Part - C Toxicol Pharmacol.* 2016;187:19-31. doi:10.1016/J.CBPC.2016.05.001

47. Massart S, Milla S, Redivo B, et al. Influence of short-term exposure to low levels of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol on expression of genes involved in immunity and on immune parameters in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Aquat Toxicol.* 2014;157:57-69. doi:10.1016/J.AQUATOX.2014.10.003
48. Bowlin KM. Effects of  $\beta$ -estradiol on germination and growth in *zea mays* L.A thesis presented to the Department of Natural Sciences in candidacy for the degree of master of science. Published online 2014.
49. Desreguladores endócrinos - ECHA. Accessed September 15, 2022. <https://echa.europa.eu/pt/hot-topics/endocrine-disruptors>
50. Risk Health Unit Assessment Division Environmental Health. Toxicological Summary for : 17 $\alpha$  -Ethinylestradiol. *Department Heal.* 2020;(August):1-9.
51. Zagalo PM, Ribeiro PA, Raposo M. Detecting Traces of 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol in Complex Water Matrices. doi:10.3390/s20247324
52. Wahidin M, Djuwita R, Adisasmita A. Oral contraceptive and breast cancer risks: A case control study in six referral hospitals in Indonesia. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2018;19(8):2199-2203. doi:10.22034/APJCP.2018.19.8.2199
53. Rigshospitalet F, Center JM. 2228. *n engl j med.* 2017;23:2228-2267. doi:10.1056/NEJMoa1700732
54. Heuman R, Larsson-Cohn U, Hammar M, Tiselius HG. Effects of postmenopausal ethinylestradiol treatment on gallbladder bile. *Maturitas.* 1980;2(1):69-72. doi:10.1016/0378-5122(80)90062-6
55. Pillon D, Cadiou V, Angulo L, Duittoz AH. Maternal exposure to 17-alpha-ethinylestradiol alters embryonic development of GnRH-1 neurons in mouse. *Brain Res.* 2012;1433:29-37. doi:10.1016/J.BRAINRES.2011.11.030
56. Health Risk Assessment Unit, Environmental Health Division. *Toxicological Summary for: 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol.*; 2020. Accessed December 13, 2022. <https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/gw/ethinylestsumm.pdf>
57. Infarmed. Decreto-Lei n.º176 de 30 de Agosto de 2006. *Diário da República.* Published online 2006:1-250. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f)
58. Infarmed. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 3. Published online 2014:1-23. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Prescriçao/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescriçao/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872)
59. Combate LEIDE. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. *Diário da República, Série I-A* – N.º 18. Published online 2021:1-47.

60. Infarmed. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro - Legislação Farmacêutica  
Compilada. Published online 2008. [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt)