



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Estudo da toxicidade da ciamemazina e do
hipericão nas células HepG2 e Caco2**
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Joana Filipa Pereira Matias

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

Orientador: Doutora Ana Isabel de Jesus Martinho
Co-orientador: Professora Doutora Maria Eugenia Gallardo Alba

Covilhã, Junho de 2015

Este trabalho foi realizado no âmbito do projecto de investigação com referência CENTRO-07-ST24-FEDER- 002012, intitulado “*Therapeutic drug monitoring on age related diseases*”, financiado pelo Programa Operacional Regional do Centro 2007-2013 QREN (Programa “Mais Centro”).

*“Pelo sonho é que vamos,
comovidos e mudos.*

Chegamos? Não chegamos?

*Haja ou não haja frutos,
pelo sonho é que vamos.
Basta a fé no que temos,
basta a esperança naquilo
que talvez não teremos.
Basta que a alma demos,
com a mesma alegria
ao que desconhecemos
e ao que é do dia-a-dia.*

Chegamos? Não chegamos?

— Partimos. Vamos. Somos.”

Sebastião da Gama

Agradecimentos

No término toda esta fase de luta, persistência e dedicação e trabalho, necessito de agradecer a todos aqueles que me apoiaram e que sem os quais a realização deste trabalho não teria sido possível.

À minha orientadora, Doutora Ana Martinho por ter aceite orientar-me neste trabalho, por todos os ensinamentos, disponibilidade, apoio, paciência e motivação ao longo do último ano.

À minha co-orientadora, Professora Doutora Maria Eugenia Gallardo, por toda a colaboração prestada durante todo o trabalho.

À Professora Doutora Luiza Granadeiro pela cedência de uma alíquota de células HepG2.

À Dra. Bárbara Moura e a toda a equipa da Farmácia Almeida, pela forma como me receberam, integraram e por todos os conhecimentos transmitidos.

À Dra. Olímpia Fonseca e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira pela orientação e conhecimentos transmitidos ao longo de todo o estágio.

A todos os amigos que fiz na Covilhã, e que levo no coração para toda a vida, em especial à Cátia Marques, Sara Nunes e Tânia Nogueira, por todos os momentos vividos juntas, pelo companheirismo e apoio em todos os momentos.

A toda a minha família, em especial aos meus pais e irmãs, por todo o apoio e carinho demonstrados ao longo da vida, e por sempre lutarem para me proporcionar as condições necessárias para chegar até aqui.

Ao Gonçalo, pela enorme paciência em todos os momentos mais angustiantes, pelo apoio incondicional, motivação e pelo carinho demonstrado todos os dias.

Obrigada!

Resumo

O presente documento descreve todas as actividades desenvolvidas no âmbito do meu estágio curricular inserido no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, estando dividido em três capítulos principais.

O primeiro capítulo corresponde ao trabalho de investigação desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI, Covilhã). Esta investigação teve como principal objectivo avaliar a toxicidade *in vitro* da ciamemazina em linhas celulares hepáticas (HepG2) e intestinais (Caco2). A ciamemazina é um fármaco antipsicótico vulgarmente usado para o tratamento da esquizofrenia, uma desordem psiquiátrica grave caracterizada sobretudo por perturbações profundas no pensamento, que apesar de apresentar uma baixa incidência é bastante prevalente a nível mundial, afectando cerca de 24 milhões de pessoas em todo o mundo. Além disso, devido à sua vasta utilização pela população a nível mundial, e pelo facto deste fármaco poder ser consumido concomitantemente com outros compostos, nomeadamente extractos vegetais, pretendeu-se ainda avaliar a citotoxicidade de um extracto hidroalcoólico de hipericão (*Hypericum perforatum*) quando administrado isoladamente ou em simultâneo com ciamemazina nas mesmas células. Para tal, ambas as linhas celulares foram incubadas com ciamemazina a 1, 10, 100 ou 200 μM , com extracto de hipericão a 1 ou 10 μM ou com ambos os compostos em simultâneo a 1/1 ou 10/10 μM , durante 12, 24, 48 ou 72 h.

Relativamente aos resultados obtidos, de um modo geral, observaram-se diferentes níveis de citotoxicidade para ambos os compostos quando incubados isoladamente e em conjunto, dependendo quer da concentração quer do tempo de incubação. Além disso, os resultados mostraram ainda que a ciamemazina apresenta uma maior citotoxicidade nas células HepG2 comparativamente com as células Caco2.

O segundo capítulo reflecte e descreve todas as actividades desenvolvidas e todos os conhecimentos adquiridos no decorrer do estágio curricular em farmácia comunitária, tendo este sido realizado na farmácia Almeida, em Rio Maior, no período compreendido entre 16-06-2014 e 29-08-2014.

Por último, no terceiro capítulo estão descritas todas as actividades desenvolvidas durante o período de estágio curricular realizado nos vários sectores da farmácia hospitalar do Centro Hospitalar da Cova da Beira - Hospital Pêro da Covilhã (Covilhã), com início a 01-09-2014 e término a 24-10-2014.

Palavras-chave

Ciamemazina; Extracto hidroalcoólico de *Hypericum perforatum*; Células Caco2; Células HepG2, Citotoxicidade, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar.

Abstract

The present dissertation describes all the activities carried out during my curricular training integrated in the curricular plan of the Pharmaceutical Sciences Master's degree. It is divided into three main chapters.

The first chapter corresponds to the research work undertaken at the Health Sciences Research Centre from the University of Beira Interior (CICS-UBI, Covilhã). The main aim of the study was to evaluate the *in vitro* toxicity of cyamemazine in hepatic (HepG2) and intestinal (Caco2) cell lines. The cyamemazine is an antipsychotic drug commonly used in the treatment of schizophrenia, which is a severe psychiatric disorder characterized primarily by a profound disturbance in thinking and, besides its low incidence, it is quite prevalent worldwide, affecting up to 24 million people worldwide. This study also sought to evaluate the cytotoxicity of an *Hypericum perforatum* hydroalcoholic extract, a plant commonly consumed worldwide, when administered alone or concurrently with cyamemazine in these cell lines. As such, both cell lines were incubated with cyamemazine at 1, 10, 100 or 200 μM , *Hypericum perforatum* extract at 1 or 10 μM or with both compounds at 1/1 or 10/10 μM . In all cases cells were incubated for 12, 24, 48 or 72 h. The results showed that, depending on the cell line, there are different levels of cytotoxicity promoted by the compounds when incubated alone or simultaneously and depending on the concentration and incubation period. Furthermore, results showed that cyamemazine has greater toxicity in the HepG2 comparing to Caco2 cells.

The second chapter describes all the activities developed and all the acquired knowledge during the curricular training in a community pharmacy, the Almeida pharmacy in Rio Maior, from June 16th to August 29th 2014.

Finally, in the third chapter are listed and described all the activities developed during the curricular training helded in the pharmaceutical services of the *Centro Hospitalar da Cova da Beira - Hospital Pêro da Covilhã* (Covilhã) between September 1st and October 24th 2014.

Keywords

Cyamemazine; *Hypericum perforatum* hydroalcoholic extract; Caco2 cell line; HepG2 cell line; Cytotoxicity; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy.

Índice

Capítulo I – Estudo da toxicidade da ciamemazina e do hipericão nas células HepG2 e Caco2 ...	1
1. Introdução.....	1
1.1. A Esquizofrenia.....	1
1.2. Fármacos Antipsicóticos.....	2
1.3. A Ciamemazina.....	4
1.3.1. Caracterização Geral.....	4
1.3.2. _Características físico-químicas.....	5
1.3.3. _Farmacocinética.....	6
1.3.4. _Mecanismo de Acção.....	8
1.3.5. _Efeitos Adversos e Toxicidade.....	8
1.3.6. _Interacções.....	9
1.4. O Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>).....	10
1.4.1. _Caracterização Geral.....	10
1.4.2. _Mecanismo de Acção.....	11
1.4.3. _Interacções.....	12
1.4.4. _Efeitos Adversos e Toxicidade.....	12
2. Objectivos.....	15
3. Materiais e Métodos.....	17
3.1. Instrumentação.....	17
3.2. Reagentes.....	17
3.2.1. _Material Biológico.....	17
3.2.1.1. Linha Celular HepG2.....	17
3.2.1.2. Linha Celular Caco2.....	18
3.3. Culturas Celulares.....	18
3.3.1. _Descongelamento.....	18
3.3.2. _Contagem do número de células.....	19
3.3.3. _Tripsinização.....	19
3.3.4. _Congelamento de Células.....	20
3.4. Incubação das células com os compostos a testar.....	21
3.5. Ensaios de citotoxicidade – MTT.....	22
3.5.1. _Fundamento Teórico.....	22
3.5.2. _Protocolo Experimental.....	23
3.6. Análise Estatística.....	23

4.	Resultados e Discussão.....	25
4.1.	Células Caco2.....	25
4.2.	Células HepG2	29
4.3.	Células Caco2 <i>versus</i> HepG2	33
5.	Conclusões e Perspectivas.....	35
6.	Referências	37
Capítulo II – Estágio em Farmácia Comunitária		43
1.	Organização da Farmácia.....	43
1.1.	Localização e Instalações e Equipamentos	43
1.2.	Recursos Humanos	44
1.3.	Sistema Operativo	45
2.	Aprovisionamento e Armazenamento.....	45
2.1.	Elaboração de Encomendas.....	45
2.2.	Recepção de Encomendas	46
2.3.	Armazenamento	47
2.4.	Gestão de Devoluções	48
2.5.	Gestão de Prazos de Validade	49
3.	Relação Farmacêutico / Utente / Medicamento	49
3.1.	Farmacovigilância	50
3.2.	VALORMED	50
4.	Dispensa de Medicamentos	51
4.1.	Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	51
4.1.1.	_ Medicamentos Sujeitos a Legislação Especial.....	53
4.1.2.	_ Regimes de Comparticipação de Medicamentos.....	54
4.1.3.	_ Organização e Conferência do Receituário.....	55
4.2.	Dispensa de Medicamentos por Automedicação e/ou Indicação Farmacêutica ...	56
5.	Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde.....	57
5.1.	Dermofarmácia, Cosmética e Higiene.....	57
5.2.	Dietéticos e Suplementos Nutricionais	58
5.3.	Medicamentos de Uso Veterinário	58
5.4.	Dispositivos Médicos	59
6.	Outros Serviços de Saúde Prestados pela Farmácia	59
6.1.	Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos	59
6.1.1.	_ Pressão Arterial (PA).....	60
6.1.2.	_ Glicemia Capilar.....	61
6.1.3.	_ Colesterol Total e Triglicéridos	62

7.	Preparação de Medicamentos Manipulados.....	64
8.	Conclusões	64
9.	Referências.....	65
Capítulo III – Estágio em Farmácia Hospitalar		69
1.	Introdução.....	69
2.	Logística Hospitalar	70
2.1.	Seleccção e Aquisição	71
2.2.	Recepção e Conferência dos Produtos Adquiridos.....	72
2.3.	Armazenamento.....	72
2.3.1.	_Armazenamento Geral	73
2.3.2.	_Armazenamento em Condições Especiais	73
2.4.	Controlo de <i>Stocks</i> e de Prazos de Validade	74
2.4.1.	_Controlo interno do <i>stock</i> dos armazéns dos serviços farmacêuticos	74
2.4.2.	_Controlo Externo dos <i>Stocks</i> nos Serviços Clínicos	75
3.	Distribuição de Medicamentos.....	75
3.1.	Distribuição Tradicional ou Clássica.....	76
3.2.	Sistema de Reposição de Níveis de <i>Stock</i> por Carregamento e Troca de Carros	76
3.3.	Distribuição Semi-automática através do Sistema <i>Pyxis</i> TM	77
3.4.	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)	78
3.5.	Distribuição em Regime de Ambulatório.....	79
3.6.	Distribuição de Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial.....	81
3.6.1.	_Medicamentos Hemoderivados	81
3.6.2.	_Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos	83
4.	Farmacotecnia.....	83
4.1.	Reconstituição de Fármacos Cytotóxicos Injectáveis	84
4.2.	Preparação de Nutrição Parentérica e de Outras Preparações Estéreis.....	86
4.3.	Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis	87
4.4.	Reembalagem.....	88
5.	Informação de Medicamentos	89
6.	Farmacocinética	90
7.	Farmacovigilância e Farmácia Clínica	90
8.	Ensaio Clínicos	91
9.	Conclusões	92
10.	Referências.....	93
Anexos.....		96

Lista de Figuras

Figura 1: Síntese química da ciamemazina.

Figura 2: Representação molecular da fenotiazina e suas moléculas derivadas (Clorpromazina, Ciamemazina e Levomepromazina).

Figura 3: Quantidade de ciamemazina metabolizada por algumas das isoenzimas do CYP450.

Figura 4: Vias metabólicas da ciamemazina.

Figura 5: Representação esquemática da distribuição dos diferentes compostos e respectivas concentrações (em μM) nas placas *multiwell* de 96 poços. No esquema, corresponde: C - ciamemazina; EHP - extracto de hipericão; C/EHP - ciamemazina / extracto de hipericão nas diferentes concentrações; B - controlos.

Figura 6: Representação gráfica da viabilidade celular relativa (em %) das células Caco2 após incubação com ciamemazina a 0, 1, 100 ou 200 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Figura 7: Representação gráfica da viabilidade celular relativa (em %) das células Caco2 após incubação com hipericão a 0, 1 ou 10 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Figura 8: Representação gráfica da viabilidade celular relativa (em %) das células Caco2 após incubação conjunta de ciamemazina e extracto de hipericão a 0, 1/1 ou 10/10 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Figura 9: Representação gráfica da viabilidade celular relativa (em %) das células HepG2 após incubação com ciamemazina a 0, 1, 100 ou 200 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Figura 10: Representação gráfica da viabilidade celular relativa (em %) das células HepG2 após incubação com hipericão a 0, 1 ou 10 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Figura 11: Representação gráfica da viabilidade celular relativa (em %) das células HepG2 após incubação conjunta de ciamemazina e extracto de hipericão a 0, 1/1 ou 10/10 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Figura 12: Representação dos valores de referência de glicémia, antes e depois de uma refeição.

Lista de Tabelas

Tabela I: Principais antipsicóticos típicos e atípicos.

Tabela II: Concentrações das soluções de ciamemazina, extracto de hipericão e ciamemazina / extracto de hipericão usadas nos ensaios de citotoxicidade.

Tabela III: Percentagens relativas da viabilidade celular das células Caco2 após incubação com ciamemazina a 0, 1, 100 ou 200 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Tabela IV: Percentagens relativas da viabilidade celular das células Caco2 após incubação com extracto de hipericão a 0, 1 ou 10 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Tabela V: Percentagens relativas da viabilidade celular das células Caco2 após incubação conjunta de ciamemazina e extracto de hipericão a 0, 1/1 ou 10/10 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Tabela VI: Percentagens relativas da viabilidade celular das células HepG2 após incubação com ciamemazina a 0, 1, 100 ou 200 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Tabela VII: Percentagens relativas da viabilidade celular das células HepG2 após incubação com extracto de hipericão a 0, 1 ou 10 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Tabela VIII: Percentagens relativas da viabilidade celular das células HepG2 após incubação conjunta de ciamemazina e extracto de hipericão a 0, 1/1 ou 10/10 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Tabela IX: Classificação da Pressão Arterial e seus valores de referência.

Tabela X: Valores de referência para os diferentes tipos de colesterol e triglicéridos.

Lista de Acrónimos

5-HT	Serotonina
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácia
AO	Assistente Operacional
AT	Assistente Técnico
AUE	Autorização de Utilização Especial
AVC	Acidente vascular cerebral
BHE	Barreira Hematoencefálica
CA	Conselho de Administração
CCF	Centro de Conferências de Faturas
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar da Cova da Beira
CHOP	Protocolo quimioterápico de Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisolona
CO ₂	Dióxido de Carbono
COMT	Catecol- <i>O</i> -Metiltransferase
CYP	Citocromo P450
DA	Dopamina
DCI	Denominação Comum Internacional
DFS	<i>Fast Dispensing System</i>
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DL	Decreto-Lei
DMEM-C	Meio de cultura <i>Dulbecco's Modified Eagle's Medium high glucose</i> - Completo
DMEM-I	Meio de Cultura <i>Dulbecco's Modified Eagle's Medium high glucose</i> - Incompleto
DMSO	Dimetilsulfóxido
DR	Decreto Regulamentar
FBS	Soro Fetal Bovino
FCS-UBI	Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
FDS	Máquina de Reembalagem Automática
FEFO	<i>First Expire, First Out</i>
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
<i>H. perforatum</i>	Hipericão ou <i>Hypericum perforatum</i>
HCl	Ácido Clorídrico
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Insuficiência Cardíaca
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

IRS	Inibidores da Recaptação da Serotonina
IV	Intravenosa
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
JCI	<i>Joint Commission International</i>
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MAO	Monoamina Oxidase
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSAR	Máquina Semi-automática de Reembalagem
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MTT	Brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difeniltetrazólio
NA	Noradrenalina
NaCl	Cloreto de Sódio
NP	Nutrição Parentérica
OTC	<i>Over the Counter</i>
PA	Pressão Arterial
PBS 1X	Tampão Fosfato Salino 1X
PDA	Leitor Óptico
P-gp	Glicoproteína P
PRM	Problemas Relacionados com Medicamentos
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reacções Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
rpm	Rotações por Minuto
RPMI-C	Meio de cultura <i>Roswell Park Memorial Institute Medium 1640</i> - Completo
RPMI-I	Meio de cultura <i>Roswell Park Memorial Institute Medium 1640</i> - Incompleto
SAMS	Serviços de Assistência Médico Social
SC	Serviço Clínico
SCV	Sistema Cardiovascular
SF	Serviços Farmacêuticos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SIGREM	Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
t _{1/2}	Tempo de Meia Vida
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
TG's	Triglicéridos

TGI	Tracto Gastrointestinal
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCPC	Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos
UGT	Uridina Difosfato Glucuronosiltransferases
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Capítulo I - Estudo da toxicidade da ciamemazina e do hipericão nas células HepG2 e Caco2

1. Introdução

1.1. A Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma desordem mental grave, caracterizada por induzir perturbações profundas no pensamento, afectar a linguagem e alterar a percepção e o sentido de *self* [1]. Esta patologia manifesta-se muitas vezes através de défices em vários domínios cognitivos, tais como distúrbios de comportamento, incapacidade de pensar de forma coerente e de compreender a realidade, presença de ilusões auditivas, delírios, alterações do sono e vigiância e distúrbios de atenção, com repercussões graves no dia-a-dia do indivíduo [1,2,3]. A doença manifesta-se geralmente, durante a puberdade e/ou início da idade adulta e, embora a sua incidência seja baixa, apresenta uma elevada prevalência devido à sua cronicidade, estimando-se que afecte, actualmente, 21 a 24 milhões de pessoas em todo o mundo, tendo maior incidência no sexo masculino comparativamente com o feminino [1,2,4,5].

A causa da esquizofrenia ainda não está completamente esclarecida. No entanto, sabe-se que a sua etiologia envolve uma combinação de factores genéticos e ambientais, que se julga que poderão estar relacionadas com lesões fetais devidas a anoxia, a infecções virais ou toxinas, e que se irão reflectir numa anormalidade bioquímica fundamental [1]. De facto, a hipótese dopaminérgica é a mais bem estudada e a mais aceite, sendo que o neurotransmissor dopamina (DA) parece estar envolvido na etiologia desta doença uma vez que desempenha um papel importante nos sintomas da esquizofrenia [5,6].

A hipótese dopaminérgica surgiu na década de 50 quando Jean Delay e Pierre Deniker demonstraram que alguns fármacos usados para o tratamento da esquizofrenia, os antipsicóticos, aumentavam os níveis de metabolitos de DA em determinadas regiões do cérebro de ratos ricos neste neurotransmissor. Assim, desde esta altura, tem então sido proposto que os antipsicóticos agem como antagonistas dos receptores dopaminérgicos [7,8].

A esquizofrenia apesar de ser uma patologia grave, é tratável, através de uma terapêutica medicamentosa antipsicótica, por vezes em conjunto com terapia psicossocial [1].

1.2. Fármacos Antipsicóticos

Os antipsicóticos, também denominados de psicofármacos ou neurolépticos são um conjunto de compostos utilizados no tratamento de transtornos psicóticos, nos quais se incluem algumas patologias como: a esquizofrenia, a doença-bipolar, o transtorno psicótico induzido por drogas, os transtornos cognitivos e a doença de Alzheimer [4,9].

Estes fármacos revolucionaram a prática psiquiátrica a partir da década de 50, aquando do aparecimento do primeiro antipsicótico, a clorpromazina [10,11,12,13]. Anteriormente a esta época, o tratamento dos doentes de esquizofrenia consistia sobretudo em proporcionar-lhes conforto e um ambiente de apoio, mantendo-os durante longos períodos de internamento em hospitais psiquiátricos, aguardando uma remissão espontânea da doença. Além disso, ocasionalmente era, por vezes, utilizada uma terapia de choques (terapia electroconvulsiva) [10].

Com o surgimento dos primeiros antipsicóticos tornou-se possível o controlo da doença sobretudo da sintomatologia positiva (alucinações e delírios) que era a consequência mais problemática e mais incapacitante do ponto de vista social [10]. No entanto, estes fármacos, os designados antipsicóticos típicos ou de primeira geração, demonstravam baixa eficácia contra os sintomas negativos da doença (perda ou diminuição das capacidades mentais, como o défice de emoções, pensamentos e apatia), e também alguns efeitos adversos extrapiramidais [13]. Em meados da década de 80, começaram a surgir na clínica outros fármacos antipsicóticos chamados de antipsicóticos atípicos ou de segunda geração, tendo como protótipo a clozapina. Estes fármacos trouxeram uma nova esperança para o tratamento dos sintomas negativos, bem como para o controlo dos efeitos adversos provocados pelos antipsicóticos típicos [10,14,15].

Nos anos subsequentes outros antipsicóticos atípicos surgiram no mercado, todos com o objectivo de minorar os sintomas negativos. No entanto, não há consenso sobre a eficácia directa destes sobre a sintomatologia negativa, bem como a sua superioridade relativamente aos antipsicóticos típicos [16,17,18].

Do mencionado anteriormente, os antipsicóticos são comumente divididos e classificados em duas grandes famílias, os típicos, também chamados de tradicionais ou de primeira geração e os atípicos, ou de segunda geração, sendo que a distinção entre ambos nem sempre é clara. Esta divisão prende-se essencialmente com o seu mecanismo de acção e os seus efeitos adversos, pois no caso dos antipsicóticos típicos predomina o bloqueio dos receptores D2 da DA e nos atípicos para além do bloqueio destes receptores ocorre também o bloqueio dos receptores serotoninérgicos, sobretudo o 5-HT, sendo os atípicos melhor tolerados devido à menor incidência de efeitos adversos extrapiramidais [4,12]. Na tabela I, encontram-se listados os principais antipsicóticos típicos e atípicos.

Tabela I. Principais antipsicóticos típicos e atípicos. [3,4].

Antipsicóticos Típicos	Antipsicóticos Atípicos
Clorpromazina	Clozapina
Ciamemazina	Risperidona
Levomepromazina	Quetiapina
Haloperidol	Ziprazidona
Flufenazina	Olanzapina
Prometazina	Amisulpride
Pericinizina	Aripiprazol
Tioridazina	Sulpirida
Pimozida	Tiaprida
Penfluridol	Paliperidona
Trifluoperazina	lloperidona

Estes fármacos, além de serem eficazes no controlo dos sintomas das psicoses, possuem outros efeitos farmacológicos que podem ser utilizados com vantagens terapêuticas, como antieméticos, antivertiginosos e ansiolíticos, mas apenas em situações bem definidas [12].

No entanto, os antipsicóticos apresentam também algumas reacções adversas que incluem sinais e sintomas neurológicos sobretudo efeitos extrapiramidais (movimentos distónicos, crises oculogiras, síndromes parkinsónicas) desde acatisia no início da terapêutica até discinesia tardias após terapêutica prolongada. Existe também o risco de síndrome maligno dos neurolépticos e, em grau variável, pode ainda provocar sedação, efeitos anticolinérgicos e hipotensão ortostática. Ao nível cardíaco existe o risco de arritmias e, ao nível do sistema gastrointestinal pode promover o aparecimento de náuseas, vômitos, dores abdominais, e irritação gástrica. Outros sistemas podem também ser afectados, nomeadamente, podem ocorrer alterações endócrinas, alterações hematológicas, erupções cutâneas, alterações idiossincráticas de transaminases e, por vezes, icterícia colostática [9,12].

Em Portugal, segundo o primeiro Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental, desenvolvido pelo Departamento de Saúde Mental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, realizado em 2009, Portugal representa o país da Europa com a maior prevalência de doenças mentais na população. De acordo com este estudo, um em cada cinco portugueses, correspondendo a 22,9 % da população, sofria de uma doença psiquiátrica e 43 % já sofreu de alguma perturbação mental durante a sua vida [4,19].

1.3. A Ciamemazina

1.3.1. Caracterização Geral

A ciamemazina, de nome comercial Tercian[®], é um fármaco antipsicótico típico inserido no grupo farmacoterapêutico 2.9.2. correspondente ao sistema nervoso central (SNC)-Psicofármacos, ao qual corresponde o código ATC: N05AA06 [20].

Esta molécula foi sintetizada primeiramente por Jacob and Robert entre 1956 e 1959, tendo essa síntese ocorrido a partir do 10H-fenotiazina-2-carbonitrilo (*10H-phenothiazine-2-carbonitrile*), podendo este ser obtido por acção do cianeto de cobre em 2-cloro-10H-fenotiazina numa ebulição de quinolina, como representado na figura 1.

No decorrer do seu desenvolvimento, foi atribuído a este composto o número [3546-03-0], sendo o seu nome IUPAC 10-[3-(dimethylamino)-2-methylpropyl]-10Hphenothiazine-2-carbonitrile, C₁₉H₂₁N₃S.

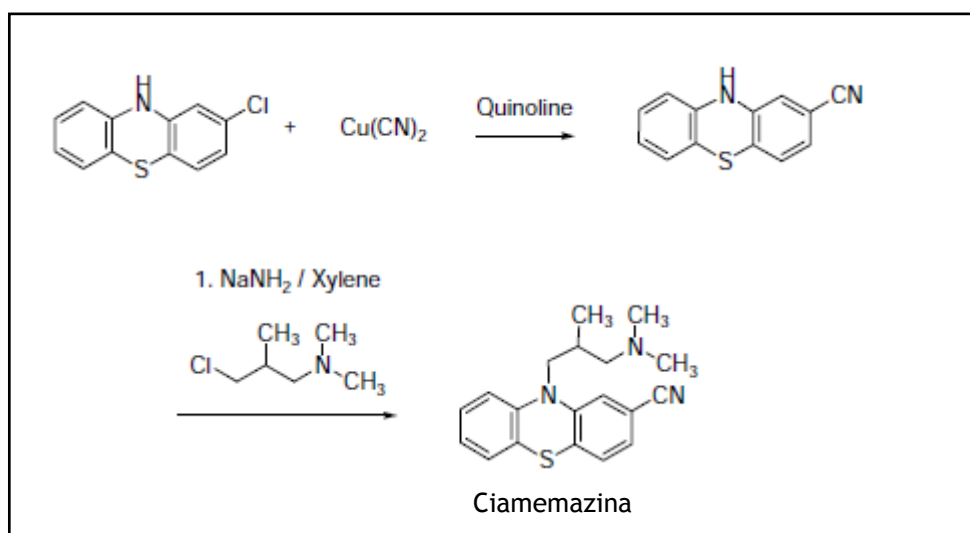


Figura 1. Síntese química da ciamemazina.

A ciamemazina é uma fenotiazina de cadeia alifática, sendo estas caracterizadas por apresentarem uma estrutura de três anéis na qual estão ligados dois anéis benzénicos por um átomo de enxofre e de azoto, como demonstra a figura 2 [9,20,21]. Estas moléculas são também denominadas como fenotiazinas com grupo dimetilaminopropilo [22].

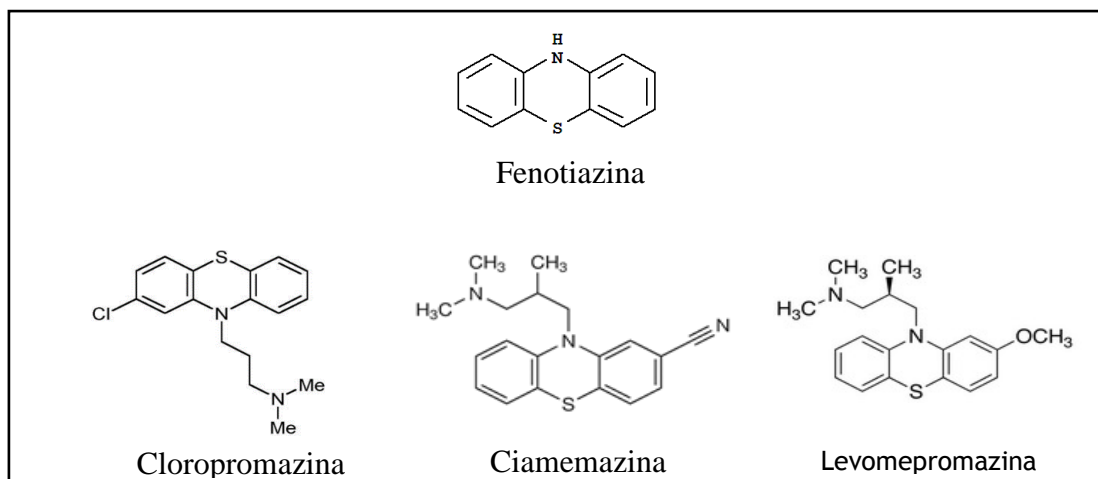


Figura 2. Representação molecular da fenotiazina e suas moléculas derivadas (Clorpromazina, Ciamemazina e Levomepromazina).

A ciamemazina é bastante utilizada clinicamente sendo o fármaco antipsicótico mais amplamente usado por exemplo em França [23,24]. Foi introduzida no mercado em 1972 pela Sanofi-Aventis, como agente antipsicótico inibidor dos receptores D2 da DA [4,9,20,25]. No entanto, a experiência clínica mostrou que esta molécula possui actividade ansiolítica, sendo actualmente usada como ansiolítico sintomático, particularmente em casos de esquizofrenia, em depressão com tendência suicida e em doentes álcool ou benzodiazepina-dependentes [23,24].

A ciamemazina é idêntica à clorpromazina tanto a nível estrutural como na actuação ao nível dos receptores D2 da dopamina. No entanto, o seu mecanismo de acção difere dos restantes antipsicóticos típicos, pois apresenta a capacidade adicional de antagonizar alguns receptores serotoninérgicos, o que lhe confere propriedades terapêuticas adicionais em relação aos antipsicóticos típicos. [20,21].

1.3.2. Características físico-químicas

A ciamemazina, tal como todos os antipsicóticos, é uma molécula muito lipofílica, o que se reveste de especial importância no que respeita à sua distribuição no organismo. Assim, a sua apolaridade faz com que esta molécula tenha uma elevada ligação a proteínas plasmáticas, que por sua vez, conduzem a uma maior acumulação no organismo. A lipofilia confere ainda à molécula uma maior facilidade em atravessar as membranas celulares, incluindo a barreira hematoencefálica (BHE), o que permite atingir o SNC com relativa facilidade [9].

A fotossensibilidade é outra característica da ciamemazina e, por isso, deve ser resguardada de incidência de luz directa [20,26].

1.3.3. Farmacocinética

Os dados existentes na literatura respeitantes à farmacocinética da ciamemazina são limitados [23].

- **Absorção**

A ciamemazina está disponível em Portugal para administração oral, na forma de gotas orais e comprimidos revestidos [20].

Geralmente, tal como os restantes antipsicóticos, a ciamemazina é bem absorvida pelo tracto gastrointestinal (TGI) e também por via parentérica [27]. Contudo, por vezes apresentam padrões de absorção erráticos e imprevisíveis, sobretudo quando administrados por via oral, sendo este o motivo pelo qual a administração parentérica pode constituir uma alternativa para o aumento da biodisponibilidade do fármaco [9].

- **Distribuição**

Visto que os antipsicóticos são moléculas lipofílicas, após absorção, são rapidamente distribuídos pelos tecidos corporais, apresentando uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, o que prolonga o seu tempo de meia vida ($t_{1/2}$) de eliminação para cerca de 72 h, sendo o seu $t_{1/2}$ plasmático de 10 h [9,20,27].

- **Metabolismo**

A ciamemazina é metabolizada a nível hepático aos seus principais metabolitos (monodesmetil ciamemazina e ciamemazina sulfóxido), ambos metabolitos activos, sobretudo por reacções de N-desmetilação e oxidação, mediadas por enzimas da família de citocromos P450 (CYP P450) [9,23,27,28].

Segundo estudos efectuados, à excepção da CYP2A6 e CYP2E1, várias isoformas das CYP P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1) participam na metabolização da ciamemazina. Contudo, as principais isoformas envolvidas são a CYP2C19, CYP2C8 e a CYP1A2, como representado na figura 3 [23].

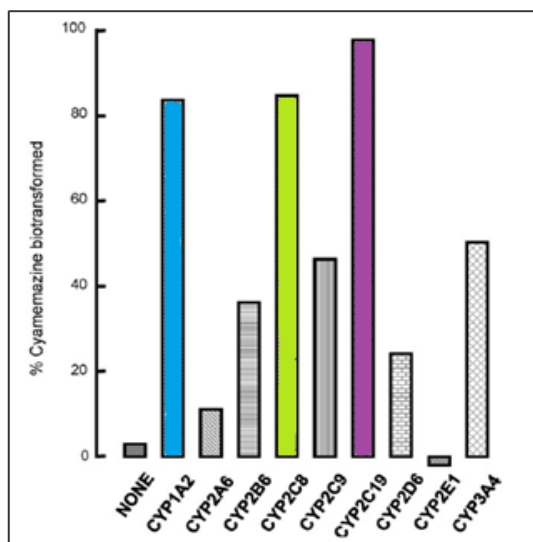


Figura 3. Quantidade de ciamemazina metabolizada por algumas das isoenzimas do CYP450 [23].

Na figura 4, estão representadas as principais vias metabólicas da ciamemazina com as respectivas isoformas CYP P450 implicadas no processo.

Na via representada como 1, ocorre uma reacção de N-desmetilação onde estão implicadas as isoformas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19 e CYP3A4 dando origem ao metabolito principal monodesmetil ciamemazina, processo este que pode apresentar um rendimento global de aproximadamente 70 % [23,28]. Na segunda via metabólica ocorrem reacções de oxidação através das isoformas CYP1A2 e CYP2C9 dando origem à ciamemazina sulfóxido [23].

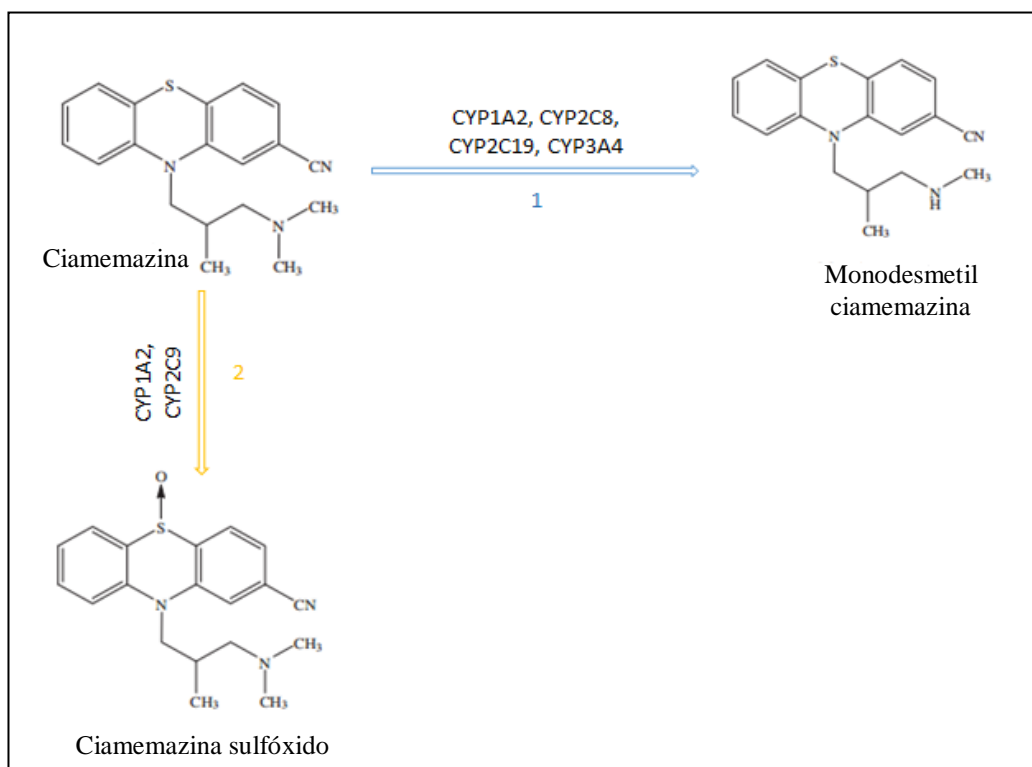


Figura 4. Vias metabólicas da ciamemazina [23,28].

No entanto, existem alguns grupos populacionais especiais que tendem a metabolizar estes fármacos de modo distinto: em fetos, lactentes e dos idosos, existe uma dificuldade acrescida na sua metabolização e também eliminação; em crianças há uma capacidade superior de metabolizar a ciamemazina, comparativamente aos adultos [9].

- **Excreção**

A excreção da ciamemazina e seus principais metabolitos ocorre por via renal, num período superior a 72 h [20,24].

1.3.4. Mecanismo de Acção

No que diz respeito ao seu mecanismo de acção, todos os fármacos antipsicóticos bloqueiam certos subtipos de receptores da DA em diferentes graus de extensão.

A ciamemazina em analogia com os restantes antipsicóticos actua como antagonista dos receptores D₂ pós-sinápticos. Contudo, embora seja uma fenotiazina de cadeia alifática, classificada como antipsicótico típico de potência média-baixa [21], possui um perfil farmacológico mais próximo dos antipsicóticos atípicos, uma vez que bloqueia mais fortemente os receptores da serotonina (5-HT) 5-HT_{2A} que os D₂ da DA [29].

Um estudo demonstrou que além da elevada afinidade para os receptores dopaminérgicos dos subtipos D₂ e D₄, e menor afinidade para os D₁, a ciamemazina apresenta uma elevada afinidade antagonista para os receptores serotoninérgicos, nomeadamente os 5-HT_{2A} 5-HT_{2C} e 5-HT₃, razão pela qual apresenta actividade ansiolítica e explica também a sua aplicabilidade no tratamento dos síndromes de abstinência ao álcool ou benzodiazepinas [21,30].

A ciamemazina apresenta também uma elevada afinidade para os receptores α ₁ adrenérgicos e histaminérgicos H₁, conferindo-lhe uma acção hipotensora e forte actividade anti-histamínica [20,30].

1.3.5. Efeitos Adversos e Toxicidade

De uma forma geral, os agentes antipsicóticos são agentes seguros com um elevado índice terapêutico. Os compostos fenotiazínicos, apresentam uma curva dose-resposta relativamente baixa o que faz com que possam ser utilizados numa ampla janela posológica [9].

Os efeitos tóxicos eventualmente experienciados pelos doentes devem-se muitas vezes a extensões dos efeitos farmacológicos destes fármacos, destacando-se os efeitos deste fármaco ao nível do sistema cardiovascular (SCV) e do SNC [9].

No entanto, a ciamemazina não é desprovida de efeitos adversos [31]: a nível cardiovascular pode ocorrer hipotensão ortostática (devido à sua actuação nos receptores α ₁ adrenérgicos), taquicardia e palpitações, com prolongamento do intervalo QT [9,20,31]; ao nível do SNC

podem provocar sedação, sonolência, insónia, ansiedade e alterações do humor, entre outras. A sua actuação nos receptores D2 faz com que possam surgir efeitos extrapiramidais [20,29,31]. A ciamemazina pode também exibir efeitos anticolinérgicos, que incluem a xerostomia, a obstipação e a retenção urinária. Também a nível endócrino podem ser observadas algumas reacções adversas como a diminuição da libido, a desregulação térmica, o aumento de peso e a hiperglicemia [31]. Já a nível cutâneo podem ainda surgir reacções de fototoxicidade, como fotossensibilização [32].

Segundo a literatura existente, a gama de concentrações terapêuticas de ciamemazina no sangue pode ir dos 50 aos 400 ng/mL [33]. Em Portugal, são comercializadas as concentrações de 40 mg/mL em solução oral e 100 mg em comprimido revestido [34].

Em casos de intoxicação aguda com ciamemazina pode ocorrer risco cardiovascular e depressão do SNC, levando a coma, podendo a este associar-se hipotermia e hipotensão [20,27].

Aquando da ocorrência de intoxicação por este fármaco o tratamento é sintomático, consistindo sobretudo na manutenção dos sinais vitais, através de monitorização respiratória, cardiovascular e lavagem gástrica num período até 12 h após a ingestão (pois as fenotiazinas diminuem a motilidade gástrica). No caso de ingestão recente pode induzir-se o vômito [20,27].

Para a neutralização do fármaco usa-se carvão activado e catárticos salinos [27].

1.3.6. Interacções

As interacções medicamentosas constituem um dos temas mais importantes da farmacologia actual, e são extremamente importantes na prática clínica. O uso concomitante de vários medicamentos, enquanto estratégia terapêutica, e o crescente número destes agentes no mercado são alguns dos factores que contribuem para a crescente possibilidade de ocorrência de interacções. Estas, por sua vez, podem favorecer diferentes efeitos como a potencialização do efeito terapêutico dos fármacos, a redução da sua eficácia, o aparecimento de reacções adversas ou ainda, não causar qualquer modificação no efeito desejado do medicamento [35].

A maioria das interacções fármaco-fármaco são interacções farmacocinéticas que ocorrem a nível metabólico e, geralmente, envolvem mudanças na actividade das principais enzimas envolvidas na biotransformação dos fármacos, ou seja, isoformas CYP P450 e / ou da uridina difosfato glucuronosiltransferases (UGT) [36].

Os compostos fenotiazínicos, em especial os de baixa potência, como é o caso da ciamemazina, alteram as acções e/ou comportamentos de outros fármacos, alterações essas que por vezes podem resultar em consequências clínicas importantes [9].

Os agentes antipsicóticos podem potenciar fármacos sedativos e analgésicos, assim como os hipnóticos, anti-histamínicos e também agentes antigripais, como a anfotericina B [9,20].

Além disso, quando administrada concomitantemente com álcool o efeito da ciamemazina é potenciado [20].

A ciamemazina aumenta os efeitos sedativos da morfina e pode aumentar as suas funções analgésicas, aumentando também a depressão respiratória provocada pela miperidina e outros opiáceos [9].

Aquando da administração da ciamemazina com levodopa ocorre antagonismo mútuo e, por isso, em caso de efeitos extrapiramidais, estes mesmos efeitos não devem ser tratados com levodopa [9,20].

Podem manifestar-se outros efeitos por interacção farmacológica no sistema cardiovascular pela potenciação do prolongamento do intervalo QT, aumentando o risco inicial de arritmias ventriculares [9,31]. A ciamemazina, assim como os seus metabolitos N-derivados, podem bloquear os efeitos anti-hipertensivos da guanetidina, provavelmente através do bloqueio da sua captação pelos nervos simpáticos. Pode ainda ocorrer a promoção de hipotensão postural, provavelmente pelas propriedades bloqueadoras α -adrenérgicas das fenotiazinas, fazendo com que estas interacções com anti-hipertensivos sejam imprevisíveis [9,20].

Alguns sedativos e anticonvulsivantes (como a carbamazepina, o fenobarbital e a fenitoína) são indutores das CYP P450 podendo aumentar o metabolismo dos antipsicóticos. Pelo contrário, os inibidores da recaptção da serotonina (IRS), como a fluoxetina, competem pelas oxidases hepáticas podendo aumentar os níveis circulantes de fármacos como a ciamemazina [9,35].

1.4. O Hipericão (*Hypericum perforatum*)

1.4.1. Caracterização Geral

O hipericão, ou erva de São João, são designações comuns utilizadas para o *Hypericum perforatum* (*H. perforatum*) [8].

O hipericão é uma planta bastante conhecida mundialmente visto que não carece de condições especiais para se desenvolver, crescendo facilmente em diferentes regiões do mundo [8]. É uma planta nativa da Europa, Ásia Ocidental e Norte de África, tendo sido depois naturalizada no continente Americano e na Austrália [37].

O seu extracto é bastante consumido em toda a europa (particularmente na Alemanha) e nos Estados Unidos da América (EUA), tendo os EUA apresentado um crescimento de consumo exponencial entre 1995 e 1997 onde as vendas anuais passaram de 20 para 200 milhões de dólares. [8,38].

Existem diversos relatos que reportam a utilização do extracto de hipericão desde a Antiguidade, sendo usado em muitos países para o tratamento de distúrbios de humor, sobretudo nas formas de depressão ligeira a moderada, nos quais tem sido reportado que o

extracto apresenta uma eficácia comparável a alguns dos amplamente prescritos antidepressivos convencionais [8,37,39,40,41].

Estudos clínicos recentes vieram comprovar a já conhecida actividade antidepressiva do extracto de hipericão na depressão leve a moderada assim como a sua boa tolerabilidade e eficácia [38]. Além disso, esta planta parece ser também eficaz no tratamento de transtornos de ansiedade generalizada, distúrbios do sono, desordens obsessivo-compulsivas e desordens afectivas sazonais. Além disso, diversos estudos pré-clínicos têm sugerido outros efeitos desta planta, tais como ansiolítico, sedativo, antipsicótico, anticonvulsivante, antidiabético e analgésico [37,38].

O hipericão é dos fitoterápicos melhor caracterizados, no entanto, pensa-se que apenas estejam identificados e descritos cerca de 50 a 70 % dos seus constituintes, dos quais estão já descritos:

- Naftodiantronas (hipericina e pseudohipericina)
- Floroglucinóis (hiperforina e adiperforina)
- Fenilpropanos
- Flavonóides
- Proantocianidinas
- Xantonas
- Aminoácidos
- Óleos essenciais [38,42,43].

A hipericina e a hiperforina são os constituintes mais relevantes da planta, pois parecem ser estes os responsáveis pela inibição da recaptação de vários neurotransmissores como a 5HT, a noradrenalina (NA), a DA, o glutamato e o ácido γ -aminobutírico [37,38,42].

No que se refere à segurança do extracto de hipericão, este está documentado como sendo seguro. Indivíduos saudáveis que receberam doses únicas até 3,600 mg, não apresentaram quaisquer efeitos adversos [8], sendo esta uma dose muito superior à necessária para reduzir sintomas de depressão. De facto, estudos realizados referem que apenas 900 mg/dia de extracto de hipericão (450 mg duas vezes ao dia ou 300 mg três vezes ao dia) são necessários para reduzir os sintomas da depressão [37].

1.4.2. Mecanismo de Acção

O mecanismo de acção do hipericão não está completamente identificado, pois apresenta uma grande complexidade de constituintes. Desta forma, os seus efeitos farmacológicos não dependem apenas de um princípio activo, mas da acção conjunta dos diferentes compostos bioactivos presentes na planta em bruto ou nos seus extractos [42].

Estudos realizados *in vitro* têm sugerido que o principal mecanismo de acção do hipericão consiste na inibição da enzima monoamina oxidase (MAO), explicando assim a sua acção

antidepressiva [42]. Contudo, hoje em dia sabe-se que o hipericão actua em diversos outros locais do organismo, apresentando actividades farmacológicas distintas. Por exemplo, é capaz de inibir a recaptação de vários neurotransmissores, como 5-HT, NA e a DA, os quais estão envolvidos na regulação do humor e motivação [38,42].

1.4.3. Interações

Estão documentadas inúmeras interações farmacológicas (farmacocinéticas e farmacodinâmicas) entre o hipericão e diversos fármacos.

O maior número de interações provocadas pelo extracto de *H. perforatum* deve-se ao facto deste ser um indutor das CYP P450, principalmente as isoformas 2C19 e 3A4, sendo esta responsável pela metabolização de mais de metade dos medicamentos comercializados [37,38,39]. Neste contexto, alguns estudos recentes demonstraram que o grau de indução da CYP3A4 está fortemente correlacionada com a quantidade de hiperforina presente no extracto de hipericão [39].

Além de interferir com as principais enzimas responsáveis pela metabolização de inúmeros fármacos, o *H. perforatum* está ainda implicado no aumento da actividade da glicoproteína P (P-gp), aumentando a resistência de alguns fármacos, sobretudo antineoplásicos, na medida em que esta glicoproteína funciona como uma bomba de efluxo desses fármacos para o exterior das células [39].

Ao longo dos anos, têm sido identificadas várias interações clinicamente importantes com diversos medicamentos convencionais, que incluem: agentes antineoplásicos (imatinib e irinotecano), agentes antiretrovirais (por exemplo, indinavir, lamivudina e nevirapina), anti-inflamatórios (ibuprofeno e de fexofenadina), antimicrobianos (eritromicina e voriconazol), agentes que actuam a nível cardiovascular (digoxina, a ivabradina, a varfarina, o verapamil, nifedipina e talinolol), agentes que actuam ao nível do SNC (amitriptilina, buspirona, fenitoína, metadona, midazolam, alprazolam, e sertralina), agentes hipoglicemiantes (tolbutamida e gliclazida), imunomoduladores (ciclosporina e tacrolimus), contraceptivos orais, inibidores da bomba de prótons (como o omeprazol), agentes do sistema respiratório (teofilina) e estatinas (atorvastatina e pravastatina) [37,41].

1.4.4. Efeitos Adversos e Toxicidade

Apesar de existirem diversos extractos de hipericão, dependendo da forma como foram preparados/qual foi o solvente de extracção utilizados, de um modo geral, todos eles são bem tolerados. Em diversos estudos clínicos tendo como objectivo a comparação da acção de extractos de hipericão com outros antidepressivos, a sua associação a efeitos adversos graves não foi observada [37,39]. De facto, os efeitos secundários mais frequentemente relatados

para os extractos desta planta são náuseas, erupções cutâneas, fadiga, inquietação e fotossensibilidade, embora mesmo estes sejam raros [8,38].

Não existem casos descritos de síndrome serotoninérgico com o uso de extratos de *H. perforatum*. Contudo, existe pelo menos um caso de sedação grave de um paciente idoso que combinou paroxetina com extracto de *H. perforatum* [8].

2. Objectivos

A ciamemazina é um fármaco antipsicótico bastante usado, pois além da sua indicação para o tratamento da esquizofrenia, é actualmente bastante usado como ansiolítico, sobretudo em doentes com patologia depressiva leve a moderada.

No que se refere ao hipericão, esta é uma planta medicinal amplamente usada devido às suas propriedades antidepressivas, apesar das inúmeras interacções que apresenta com diversos fármacos.

Desta forma, sabendo que o hipericão apresenta interacções com numerosos fármacos, e que tanto os seus extractos como a ciamemazina podem ser usados para o tratamento da mesma condição clínica, é de extrema importância avaliar a toxicidade de cada um dos compostos isoladamente e em conjunto, bem como identificar a ocorrência de uma possível interacção entre ambos.

Deste modo, o presente trabalho teve como objectivo avaliar a toxicidade *in vitro* da ciamemazina e de um extracto hidroalcoólico de hipericão quando administrados isoladamente ou em simultâneo, em células hepáticas (HepG2) e intestinais (Caco2).

3. Materiais e Métodos

3.1. Instrumentação

- Câmara de fluxo laminar NUAIRE class II
- Hemocitómetro ou câmara de *Neubauer*
- Microscópio óptico composto (Olympus)
- Estufa NUAIRE DHD *Autoflow Co₂ Air Jacketed*
- Centrífuga Sigma 3K18C (Bioblockscientific)
- Leitor espectrofotométrico de microplacas (Anthos 2020)

3.2. Reagentes

- Azul de tripano 0,4 % (v/v)
- Ciamemazina (Sigma-Aldrich, Inc.)
- Dimetilsulfóxido (DMSO; Sigma-Aldrich Inc.)
- Extracto hidroalcoólico de *Hypericum perforatum* (0,3% hipericina) (EPO, Srl.)
- Meio de cultura *Dulbecco's Modified Eagle's Medium high glucose* (DMEM; Sigma-Aldrich Inc.) completo (DMEM - C) e incompleto (DMEM -I)
- Meio de cultura *Roswell Park Memorial Institute Medium 1640* (RPMI; Sigma-Aldrich, Inc.) completo (RPMI - C) e incompleto (RPMI - I)
- Mistura de antibióticos e antimicótico (penicilina, estreptomicina e anfotericina B) (Sigma-Aldrich Inc.)
- Solução de ácido clorídrico (HCl) 40 mM em Isopropanol
- Solução de MTT a 0,5 mg/mL
- Soro fetal bovino (FBS; Sigma-Aldrich, Inc.)
- Tampão fosfato salino 1X (PBS 1X)
- Tripsina-EDTA a 0,25 % (Sigma-Aldrich Inc.)

A composição e preparação das soluções mencionadas encontra-se descrita no anexo I.

3.2.1. Material Biológico

3.2.1.1. Linha Celular HepG2

As células HepG2 são uma linha celular obtida a partir de um hepatoblastoma humano livre de agentes virais, em 1972, que conserva várias das funções hepáticas [44,45,46]. As células

HepG2 crescem de forma aderente e em monocamada e, a nível morfológico e funcional, estas células possuem muitas semelhanças com os hepatócitos.

Após o seu estabelecimento, as células HepG2 serviram já de base a mais de 250 artigos publicados o que faz com que estejam entre os modelos *in vitro* mais utilizados em estudos farmacológicos e toxicológicos [45,47].

Esta linha celular é relativamente fácil de manter em cultura e embora apresentem baixos níveis de actividade para certas enzimas como a CYP3A4, CYP2A6, CYP2C9 e a CYP2C19, em comparação com os hepatócitos humanos primários, são consideradas um modelo válido para avaliar a toxicidade provocada por diversos compostos [47].

Para o crescimento e a manutenção desta linha celular foi utilizado o meio DMEM *high glucose*, suplementado com 10 % de FBS e 100 U/mL da mistura de antibióticos e antimicótico. As células foram incubadas a 37 °C, numa atmosfera húmida com 5 % de dióxido de carbono (CO₂).

3.2.1.2. Linha Celular Caco2

As células Caco2 foram originalmente isoladas em 1977 a partir de um adenocarcinoma humano do cólon [48,49].

Estas células conservam muitas propriedades tanto morfológicas como funcionais do epitélio do intestino delgado, como as CYP P450, transportadores, microvilosidades e enterócitos. Por isso, as células Caco2 são um modelo importante, e dos mais usados, para estudos *in vitro* pois permitem estudar a absorção, metabolismo, toxicidade e/ou permeabilidade de diferentes fármacos [48,49,50,51]. Estas células crescem de modo aderente e em monocamada e têm a capacidade de se diferenciarem espontaneamente, dependendo das condições da cultura, nomeadamente a composição do meio de cultura.

Para o crescimento e a manutenção desta cultura celular foi utilizado o meio RPMI suplementado com 10 % de FBS, 2 mM de L-glutamina, 0,1 mM de aminoácidos não essenciais e 100 U/mL da mistura de antibióticos e antimicótico. As células foram incubadas a 37 °C, numa atmosfera húmida com 5 % de CO₂.

3.3. Culturas Celulares

3.3.1. Descongelamento

Uma das formas mais utilizadas de criopreservação celular é a congelação das mesmas em azoto líquido, utilizando também um agente criopreservante, o DMSO, a 10 %.

Desta forma foi necessário proceder ao descongelamento das células incluídas no estudo de modo a que as mesmas pudessem proliferar.

O processo de descongelação teve em conta o seguinte procedimento:

- 1) Retirou-se uma alíquota de células e colocou-se num banho a 37 °C,
- 2) Aqueceu-se o meio de cultura apropriado a 37 °C,
- 3) Adicionou-se a suspensão de células, entretanto descongeladas num banho a 37 °C, a cerca de 5 mL de meio de cultura previamente adicionados a tubo de 15 mL,
- 4) A suspensão foi centrifugada durante 5 min a 230 rotações por minuto (rpm)
- 5) Descartou-se o sobrenadante, por forma a eliminar o meio de criopreservação que continha o DMSO,
- 6) Ressuspendeu-se o *pellet* de células em 1 mL de meio de cultura completo adequado a cada uma das linhas celulares,
- 7) Efectuou-se a contagem do nº de células como descrito abaixo,
- 8) Transferiu-se o correspondente a 1×10^6 células para um frasco de cultura de 25 cm² onde previamente haviam sido adicionados 5 mL de meio de cultura apropriado à linha celular,
- 9) Substituiu-se o meio de cultura a cada 2-3 dias.

3.3.2. Contagem do número de células

Para se proceder à contagem do número de células retiraram-se 10 µL da suspensão de células para um microtubo de 1,5 mL e adicionou-se o mesmo volume de solução de azul de tripano 0,4 % (v/v), homogeneizando-se a mistura. De seguida, retiraram-se 10 µL da suspensão obtida para uma câmara de *Neubauer* e procedeu-se à contagem do número de células total através da seguinte fórmula:

$$\text{Média do número de células por quadrante} \times 10^4 \times 2 \times \text{Volume de ressuspensão das células}$$

3.3.3. Tripsinização

O termo tripsinização é a designação dada ao processo de libertação de células do fundo dos frascos ou placas de cultura no qual estas crescem e proliferam, aderentes e em monocamada no caso das linhas celulares incluídas neste trabalho, e sua dissociação de modo a transferi-las para um novo frasco ou placa de cultura celular. O nome deste processo deve-se ao facto de se utilizar tripsina, uma enzima proteolítica que quebra as ligações das proteínas que dão às células a capacidade de adesão ao material onde são cultivadas. Desta forma as células libertam-se, ficando em suspensão e podendo por isso ser transferidas [52].

Sempre que as células atingiram uma confluência de aproximadamente 80 - 90 % no caso das células Caco 2 e 90 a 95 % no caso das células HepG2, realizou-se este procedimento.

O procedimento de tripsinização consistiu em:

- 1) Aspirou-se o meio de cultura dos frascos onde se encontravam as células,
- 2) Efectuou-se uma lavagem das células com PBS 1X,
- 3) Adicionou-se solução de tripsina-EDTA (0,25 % (v/v) (3mL em frascos de 25 cm², 6 mL em frascos de 75 cm² e 10 mL em frascos de 175 cm²), e incubou-se a 37 °C numa atmosfera húmida com 5 % de CO₂, durante 3 a 5 min até se soltarem as células (sempre que necessário deram-se algumas ligeiras pancadas secas, para auxiliar a libertação das células do fundo do frasco),
- 4) Adicionou-se ao frasco o dobro do volume adicionado de solução de tripsina de meio de cultura completo, de modo a parar a acção de tripsina,
- 5) Transferiu-se a totalidade do volume contendo as células para um tubo de 15/50 mL,
- 6) Centrifugou-se a suspensão a 230 rpm durante 5 min,
- 7) Rejeitou-se o sobrenadante e ressuspendeu-se o *pellet* de células obtido em 1 mL de meio de cultura apropriado previamente aquecido a 37 °C.

Após a execução deste procedimento, quando o objectivo era a manutenção e/ou proliferação das culturas de células, procedeu-se à transferência da suspensão celular para novos frascos de cultura, numa proporção de 1:3 a 1:6, nos quais os volumes de meio de cultura adicionados variaram de acordo com o frasco (frascos de 25 cm² - 5 mL; frascos de 75 cm² - 15 mL; e, frascos de cultura de 175 cm² - 30 mL).

Quando se pretendeu realizar a passagem de células para placas *multiwell* de 96 poços, de modo a proceder ao estudo da citotoxicidade induzida pelos compostos, realizou-se do mesmo modo, no entanto, após a contagem das células, foram transferidas 2,5x10⁴ ou 2x10⁴ células por poço no caso de se tratar de células HepG2 ou Caco2, respectivamente.

Após a passagem das células para as placas *multiwell*, estas foram incubadas a 37 °C numa incubadora húmida com 5 % de CO₂, até serem atingidos os valores de confluência para a realização dos ensaios MTT, mencionados anteriormente.

Em ambos os casos, o meio de cultura foi renovado a cada 2 a 3 dias.

3.3.4. Congelamento de Células

De modo a conservar as células é necessário recorrer ao seu congelamento, Para tal procedeu-se à tripsinização e contagem das células, seguindo os procedimentos anteriormente mencionados. Tendo sido transferidas 1x10⁶ células para cada tubo de criopreservação em meio de cultura completo apropriado, contendo adicionalmente 10 % de DMSO. Seguidamente o processo de congelação consistiu em congelar as células a -20 °C por um periodo de 4 h, transferindo-as de seguida para uma câmara a -80 °C durante 48 h, sendo depois colocados num contentor de azoto líquido, onde ficam conservadas.

3.4. Incubação das células com os compostos a testar

De modo a avaliar toxicidade promovida pela ciamemazina, pelo extracto de hipericão e pela junção do fármaco com o extracto procedeu-se à incubação destes compostos em ambas as linhas celulares utilizadas neste trabalho, de acordo com o mencionado na tabela II.

Assim, quando a confluência celular nas placas *multiwel* de 96 poços se encontrava entre os valores pretendidos para cada uma das linhas celulares, procedeu-se à substituição do meio de cultura apropriado completo, por meio de cultura incompleto (sem adição de 10% de FBS), meio este que esteve em contacto com as células durante aproximadamente 12 h. Após este período, o meio foi retirado e substituído por meio contendo os diferentes compostos a testar (figura 5).

Foram preparadas diversas soluções de diferentes concentrações, sendo que, no caso da ciamemazina, foi preparada uma solução *stock* de 10 mM em DMSO a partir da qual se prepararam, em meio adequado e incompleto para cada tipo de células, as restantes concentrações de 1, 10, 100 e 200 μM , através da preparação de diluições sucessivas a partir desta.

No que se refere ao extracto de hipericão, foi preparada uma solução mãe de 10 mM em 5 % de DMSO e 0,1 % de ácido clorídrico (HCl), a partir da qual se prepararam as soluções de 1 e 10 μM .

Inicialmente as concentrações utilizadas para o extracto de *H. perforatum* eram superiores (1, 10, 50 e 100 μM). No entanto, como as concentrações mais altas apresentavam uma coloração acastanhada bastante intensa que interferia com a leitura das absorvâncias foram retiradas do estudo.

A partir das concentrações acima referidas foi possível avaliar a citotoxicidade de cada composto isoladamente bem como de ambos os compostos quando incubados em conjunto para as concentrações de 1 / 1 e 10 / 10 μM de ciamemazina/extracto de *H. perforatum*.

Todas as concentrações incluídas no estudo foram seleccionadas com base em trabalhos descritos na literatura e alguns estudos previamente realizados pelo grupo de investigação onde este trabalho foi desenvolvido [33,34].

Posteriormente à preparação das soluções procedeu-se à incubação de cada uma das linhas celulares com as respectivas soluções em 4 períodos de tempo distintos: 12, 24, 48 e 72 h, tendo por base trabalhos anteriormente desenvolvidos pelo grupo de investigação. Após o contacto das células com os compostos durante os períodos de incubação estabelecidos, foram realizados ensaios de MTT.

De modo a que o estudo tenha significância estatística, os ensaios foram realizados em triplicado ou quadruplicado, num total de pelo menos três experiências independentes, para cada linha celular.

Tabela II. Concentrações das soluções de ciamemazina, extracto de hipericão e ciamemazina / extracto de hipericão usadas nos ensaios de citotoxicidade.

Composto	Concentração (μM)			
Ciamemazina	1	10	100	200
Extracto hipericão	1	10	-	-
Ciamemazina / Extracto hipericão	1/1	10/10	-	-

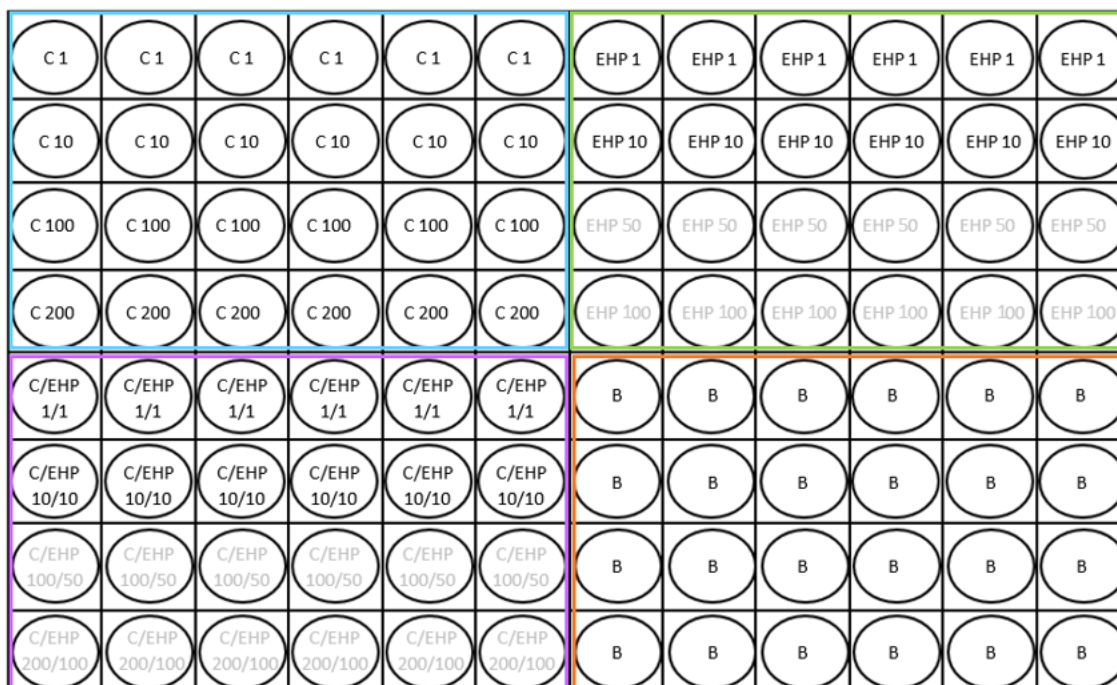


Figura 5. Representação esquemática da distribuição dos diferentes compostos e respectivas concentrações (em μM) nas placas *multiwell* de 96 poços. No esquema, corresponde: C - ciamemazina; EHP - extracto de hipericão; C/EHP - ciamemazina / extracto de hipericão nas diferentes concentrações; B - controlos.

3.5. Ensaios de citotoxicidade - MTT

3.5.1. Fundamento Teórico

O ensaio de MTT (brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difeniltetrazólio) é um ensaio colorimétrico que permite avaliar a toxicidade e a resistência a fármacos por parte de células em cultura a curto prazo [53,54].

Este ensaio consiste em medir a actividade enzimática (nas células vivas) que reduzem o MTT (de coloração amarela) a um composto insolúvel, o formazano (cor purpura intensa), sendo este último medido espectrofotometricamente [53,54].

O ensaio de MTT tem sido tradicionalmente usado para avaliar a toxicidade *in vitro* de numerosos fármacos, pois fornece resultados rápidos e reprodutíveis com relevância clínica. Contudo, este método não dá informação acerca do mecanismo molecular de resistência aos fármacos [53].

3.5.2. Protocolo Experimental

Após a exposição das células às soluções contendo os compostos a testar, foram realizados ensaios de MTT tendo em conta a seguinte procedimento:

- 1) Removeu-se o meio de cultura presente em cada um dos poços,
- 2) Efectuou-se uma lavagem com PBS 1X,
- 3) Na ausência de luz, foram adicionados a cada poço 150 µL de MTT (0,5 mg/mL),
- 4) Por forma a proteger da luz, envolveram-se as placas em papel de alumínio e incubaram-se a 37 °C sob atmosfera húmida com 5 % de CO₂, por um período de 2 h aproximadamente,
- 5) Retirou-se a solução de MTT e adicionaram-se 150 µL de 40 mM de ácido clorídrico em isopropanol em cada poço, efectuando de seguida vários movimentos de pipetagem “up/down” por forma a facilitar a dissolução dos cristais de formazano formados,
- 6) Transferiu-se o conteúdo de cada poço para uma placa *multiwell* de 96 poços limpa (com o objectivo de evitar interferências da coloração do extracto), Efectuou-se a leitura dos valores de absorvância de cada uma das placas a 570 nm num espectrofotómetro de microplacas, para posterior cálculo da viabilidade celular das células incubadas com os compostos testados.

3.6. Análise Estatística

A análise e tratamento dos dados obtidos foi realizada através do programa *Microsoft Excel 2013*[®], a partir do qual foram obtidos os gráficos que representam a viabilidade celular de ambas as linhas celulares testadas, tendo em conta os valores médios ± desvio padrão. A viabilidade celular foi determinada tendo em conta a seguinte fórmula:

$$\text{Viabilidade celular (\%)} = \frac{\text{(médias das absorvâncias após incubação com fármaco/extracto)}}{\text{(médias das absorvâncias dos controlos)}} \times 100$$

Os ensaios realizados foram realizados em triplicado ou quadruplicado e cada experiência foi realizada no mínimo três vezes, como referido anteriormente. A análise comparativa entre cada um dos tratamentos e os respectivos controlos foi feita através do teste *t*-Student, por forma a avaliar diferenças significativas entre si. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$, sendo, nessa circunstância, identificados com (*).

4. Resultados e Discussão

Os resultados apresentados e discutidos nesta secção dizem respeito à viabilidade celular das células Caco2 e HepG2 tendo sempre em conta a sua comparação com os controlos, ou seja, as células incubadas apenas com o meio de cultura apropriado a cada uma das linhas celulares e o solvente de diluição respectivo de cada composto (tendo em atenção que a sua percentagem final nunca era superior a 1 % para assegurar que a potencial citotoxicidade determinada não era devida ao solvente mas sim ao composto em estudo). Assim, os resultados apresentados ao longo desta secção expressam a citotoxicidade dos compostos testados (ciamemazina, extracto de hipericão e incubação conjunta com ambos os compostos) determinada através de ensaios de MTT após a incubação das células durante vários períodos de tempo, 12, 24, 48 e 72 h.

4.1. Células Caco2

Na figura 6 e tabela III é apresentada a viabilidade celular relativa em percentagem das células Caco2 após incubação com ciamemazina a 0, 1, 100 ou 200 μM por um período de 12, 24, 48 e 72h.

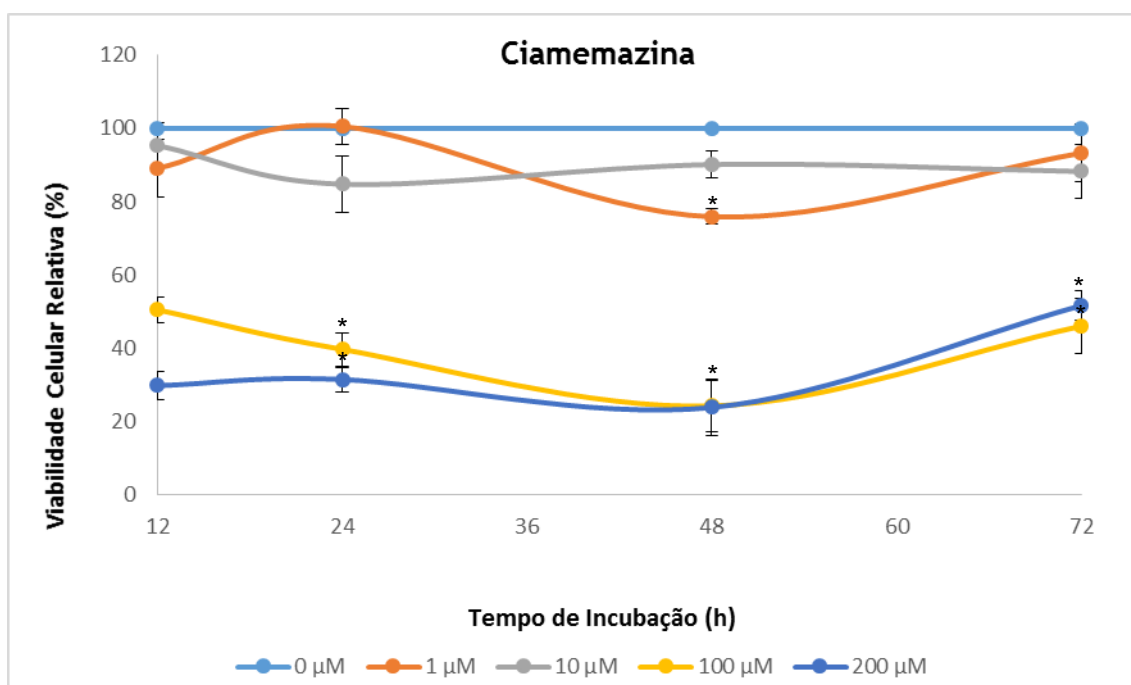


Figura 6. Representação gráfica da viabilidade celular relativa (em %) das células Caco2 após incubação com ciamemazina a 0, 1, 100 ou 200 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Tabela III. Percentagens relativas de viabilidade celular das células Caco2 após incubação com ciamemazina a 0, 1, 100 ou 200 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Viabilidade Celular Relativa (%)						
		Ciamemazina				
Concentração(μM)		0 μM	1 μM	10 μM	100 μM	200 μM
Horas						
12		100	89,09 \pm 7,91	95,33 \pm 6,10	50,51 \pm 3,61	29,83 \pm 3,86
24		100	100,54 \pm 4,86	84,78 \pm 7,58	39,72 \pm 4,58	31,50 \pm 3,30
48		100	75,88 \pm 2,16	90,13 \pm 3,79	24,29 \pm 7,07	23,87 \pm 7,81
72		100	93,27 \pm 7,94	88,23 \pm 7,29	46,07 \pm 7,55	51,69 \pm 4,06

Com se pode observar, a incubação das células Caco2 com ciamemazina a 1 μM não afectou grandemente a sua viabilidade celular, quando comparada com os controlos. De facto, apenas se observou um ligeiro decréscimo da viabilidade celular após 48 h de incubação, sendo que após 72 h de incubação a viabilidade celular determinada foi novamente semelhante à observada nas células controlo.

Relativamente à concentração de 10 μM a viabilidade celular relativa manteve-se relativamente constante, não sofrendo qualquer decréscimo comparativamente aos controlos. Por isso, a esta concentração a ciamemazina não demonstra induzir citotoxicidade nestas células.

Considerando em conjunto os resultados obtidos para a incubação das células Caco2 com 1 e com 10 μM de ciamemazina, sugere-se que ambas as concentrações não comprometem a viabilidade celular destas células, sendo que o ligeiro decréscimo observado após 48 h de incubação com o fármaco a 1 μM se deve provavelmente a erros ocorridos no decorrer da realização da experiência e não a um verdadeiro comprometimento da viabilidade celular relativa destas células com o fármaco a esta concentração, para qualquer um dos tempos testados. No entanto, de modo a confirmar esta hipótese, deveria repetir-se a experiência a fim de corroborá-la, ou não.

Pelo contrário, quando as células Caco2 foram incubadas com 100 e 200 μM observou-se uma diminuição bastante significativa da viabilidade celular destas células para qualquer um dos períodos de incubação testados. De facto, para incubações de 12 e 24 h, a viabilidade celular foi menor para a concentração de 200 μM de ciamemazina, no entanto, com o aumento do tempo de incubação as diferenças de viabilidade entre ambas as concentrações foram sendo atenuadas, embora ambas tivessem continuado a ter um efeito bastante tóxico nestas células, uma vez que a viabilidade destas células se manteve sempre inferior a 60 %. De salientar ainda que, entre as 48 e as 72 h foi observado um ligeiro decréscimo da toxicidade promovida pelo fármaco nestas células para ambas as concentrações, o que sugere que, apesar de serem ambas altamente citotóxicas, com o aumento do período de incubação, essa toxicidade vai

diminuindo, provavelmente devido a processos de tolerância desenvolvidos pelas células após algum tempo de exposição ao fármaco.

Na figura 7 e na tabela IV, é apresentada a viabilidade celular relativa das células Caco2 após a sua incubação com extracto de hipericão a 1 ou 10 μM durante 12, 24, 48 ou 72 h.

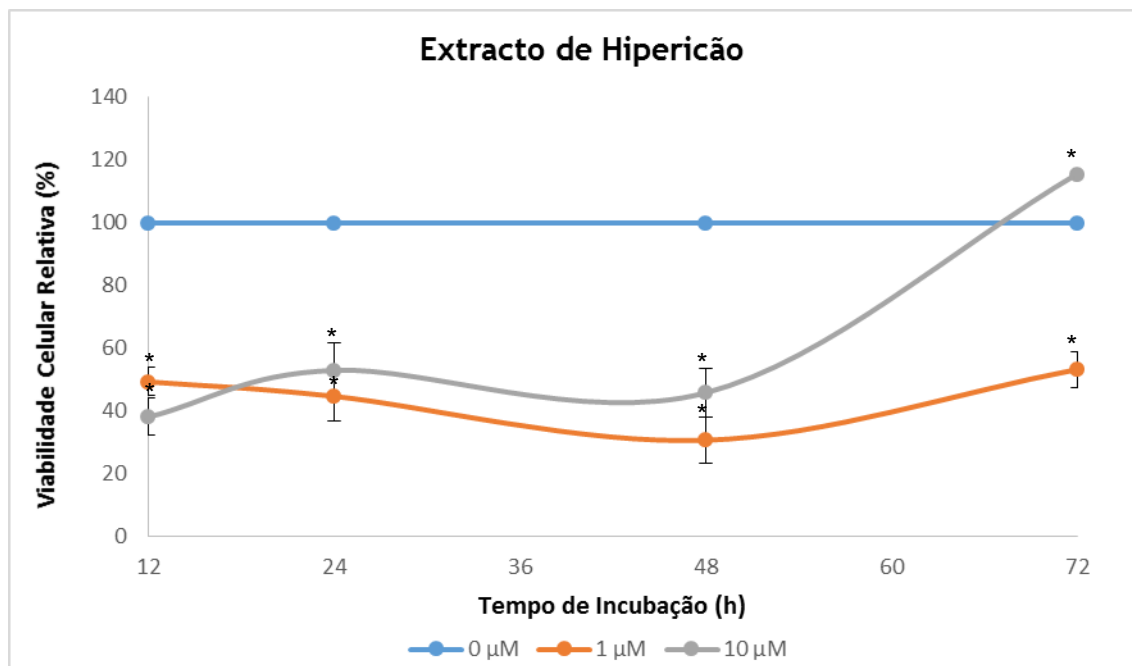


Figura 7. Representação gráfica da viabilidade celular relativa (em %) das células Caco2 após incubação com hipericão a 0, 1 ou 10 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Tabela IV. Percentagens relativas da viabilidade celular das células Caco2 após incubação com extracto de hipericão a 0, 1 ou 10 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Viabilidade Celular Relativa (%)				
		Extracto de Hipericão		
Horas	Concentração (μM)	0 μM	1 μM	10 μM
	12		100	49,30 ± 4,53
24		100	44,63 ± 7,97	52,96 ± 8,89
48		100	30,61 ± 7,34	45,77 ± 7,76
72		100	53,23 ± 5,71	115,64 ± 0,12

Como se pode observar, até 48 h de incubação, ambas as concentrações de hipericão (1 e 10 μM) promoveram uma diminuição drástica da viabilidade celular relativa das células Caco2 comparativamente com os controlos. Contudo, depois de 48 h de incubação e até 72 h, verificou-se um decréscimo da sua citotoxicidade (através do aumento da viabilidade celular relativa), sobretudo para a concentração de 10 μM de extracto de hipericão tendo mesmo, para esta concentração, sido obtida uma viabilidade celular superior aos controlos (115,64 % \pm 0,12). De um modo geral, observou-se que, nestas células, o extracto de hipericão é altamente citotóxico para ambas as concentrações incluídas no estudo quando incubadas por períodos de tempo até 48 h. Contudo, para incubações entre 48 e 72 h, a incubação com 10 μM de extracto não só anulou essa citotoxicidade como promoveu um aumento da viabilidade celular comparativamente com os controlos. Como amplamente descrito para diversos fármacos e compostos, tal poderá dever-se ao facto da P-gp abundantemente presente nestas células poder ter um papel fundamental na conferência de resistência aos compostos tóxicos presentes no extracto, através do seu efluxo [55].

Com o objectivo de avaliar o efeito conjunto da ciamemazina e do extracto de hipericão ao nível da viabilidade celular relativa das células Caco2, procedeu-se à sua incubação conjunta nas seguintes condições: ciamemazina 1 μM / extracto de hipericão 1 μM (1/1 μM) e ciamemazina 10 μM / extracto de hipericão 10 μM (10/10 μM) durante os mesmos períodos de tempo anteriormente estudados (12, 24, 48 e 72 h). Os resultados obtidos podem ser observados na tabela V e na figura 8.

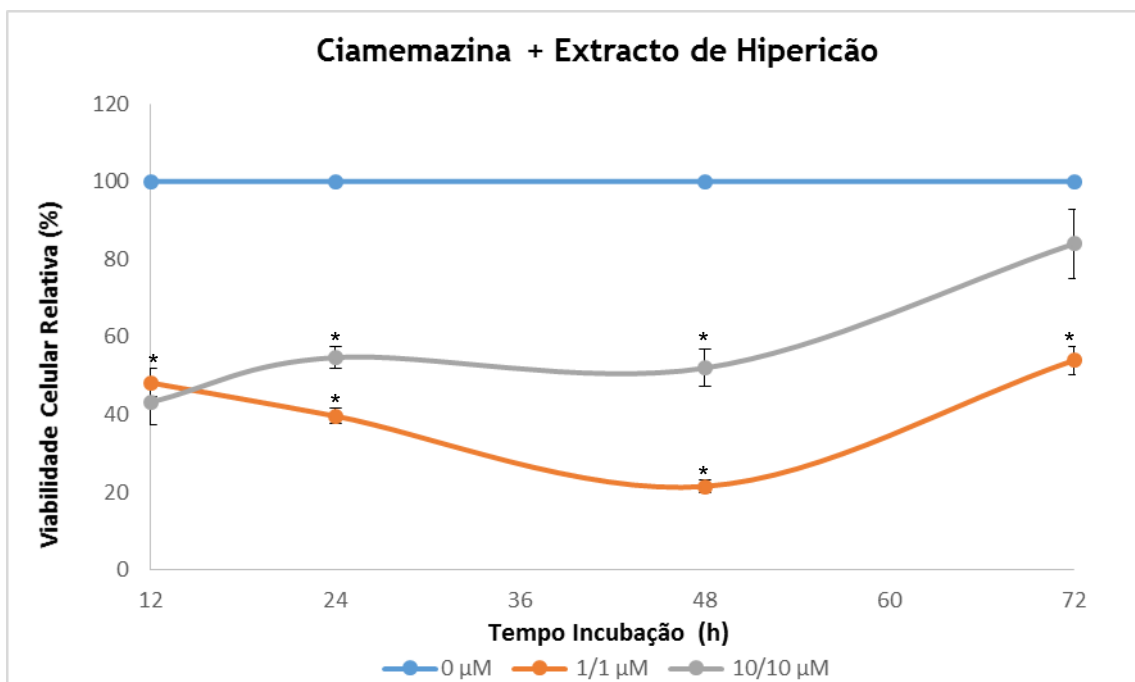


Figura 8. Representação gráfica da viabilidade celular relativa (em %) das células Caco2 após incubação conjunta de ciamemazina e extracto de hipericão a 0, 1/1 ou 10/10 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Tabela V. Percentagens relativas da viabilidade celular das células Caco2 após incubação conjunta de ciamemazina e extracto de hipericão a 0, 1/1 ou 10/10 μM durante 12, 24, 48 e

Viabilidade Celular Relativa (%)				
		Ciamemazina + Extracto de Hipericão		
Horas	Concentração (μM)	0 μM	1/1 μM	10/10 μM
	12		100	48,18 \pm 3,70
24		100	39,60 \pm 1,89	54,69 \pm 2,89
48		100	21,47 \pm 1,61	51,96 \pm 4,79
72		100	53,99 \pm 3,65	83,99 \pm 8,94

Tendo em conta os perfis de viabilidade celular de cada composto isoladamente, verificou-se que aquando da junção da ciamemazina com extracto de hipericão, o perfil de resultados obtido foi idêntico ao já discutido para o extracto de hipericão.

No entanto, após 72 h de incubação com 10/10 μM de ciamemazina/extracto de hipericão, a viabilidade celular relativa determinada foi menor (83,99 % \pm 8,94), comparativamente à mesma aquando da incubação das células com o extracto isolado a 10 μM e semelhante à mesma nos controlos (não foram observadas diferenças significativas).

Desta forma, parece que o potencial efeito do extracto de hipericão nestas células parece ser, em parte, suprimido pela presença de ciamemazina.

4.2. Células HepG2

Na figura 9 e tabela VI estão descritos os resultados obtidos para a viabilidade celular relativa das células HepG2 após a sua incubação com ciamemazina a 0, 1, 100 ou 200 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

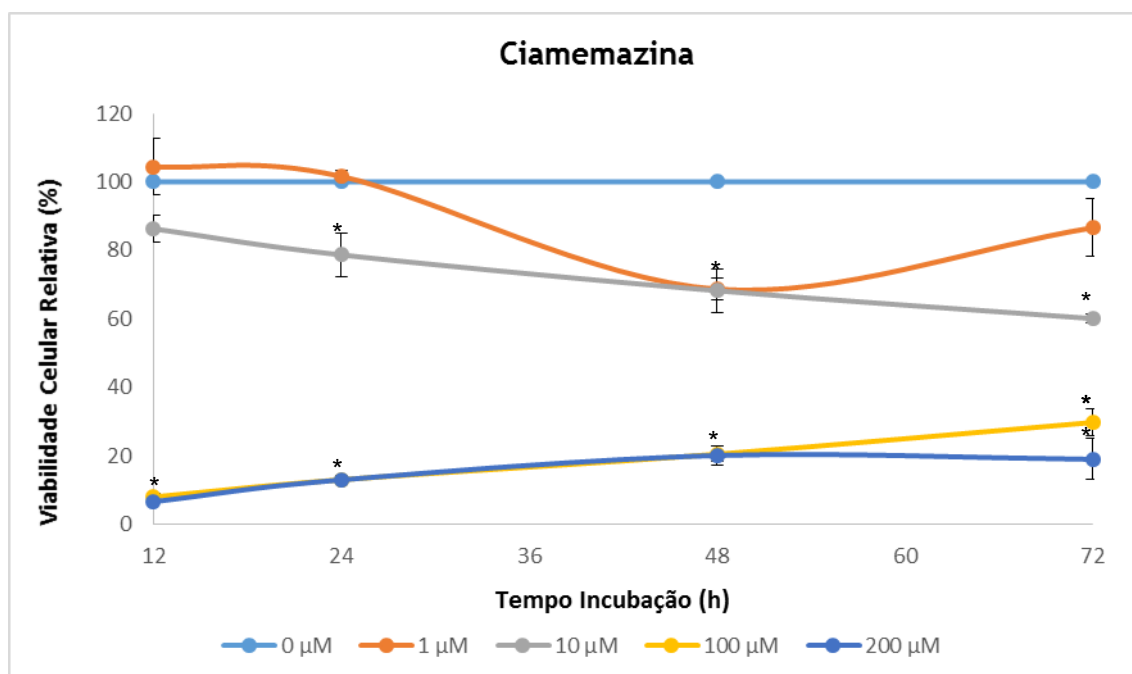


Figura 9. Representação gráfica da viabilidade celular relativa (em %) das células HepG2 após incubação com ciamemazina a 0, 1, 100 ou 200 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Tabela VI. Percentagens relativas da viabilidade celular das células HepG2 após incubação com ciamemazina a 0, 1, 100 ou 200 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Viabilidade Celular Relativa (%)						
		Ciamemazina				
Horas	Concentração(μM)	0 μM	1 μM	10 μM	100 μM	200 μM
	12		100	104,43 \pm 8,11	86,32 \pm 3,81	8,05 \pm 0,82
24		100	101,62 \pm 1,69	78,70 \pm 6,44	13,06 \pm 0,64	13,00 \pm 1,14
48		100	68,70 \pm 3,32	68,24 \pm 6,38	20,53 \pm 2,26	20,13 \pm 2,78
72		100	86,64 \pm 8,37	60,11 \pm 1,30	29,78 \pm 3,97	19,00 \pm 6,03

De modo similar ao observado nas células Caco2, a incubação até 24 h com 1 μM de ciamemazina não comprometeu a viabilidade celular relativa das células HepG2. Contudo, entre as 24 e as 48 h observou-se um decréscimo da mesma (68,70 % \pm 3,32), que retornou para valores semelhantes aos dos controlos após 72 h.

Quanto à incubação das células HepG2 com 10 μM de fármaco, pode observar-se que para todos os períodos de incubação incluídos no estudo, a viabilidade destas células foi inferior à mesma nos controlos, sendo que foi decrescendo com o aumento do tempo de incubação.

Relativamente às concentrações mais altas, 100 e 200 μM , os resultados obtidos mostraram que ambas são bastante citotóxicas para estas células, na medida em que a sua viabilidade apresentou valores bastante reduzidos (sempre inferiores a 35 %), para qualquer um dos períodos de incubação estudados. Além disso, como pode observar-se na figura 9, de modo geral, ambas as concentrações apresentaram um efeito semelhante nestas células, sendo ainda que, com o aumento do período de incubação, a toxicidade do fármaco nestas células diminuiu ligeiramente uma vez que, após 12 h de incubação a viabilidade celular relativa decresceu para cerca de 10 % e, após 72 h de incubação, a mesma foi de 20-30 %.

Também nas células HepG2 as concentrações de extracto de hipericão estudadas foram 1 e 10 μM , estando os resultados obtidos representados na figura 10 e na tabela VII.

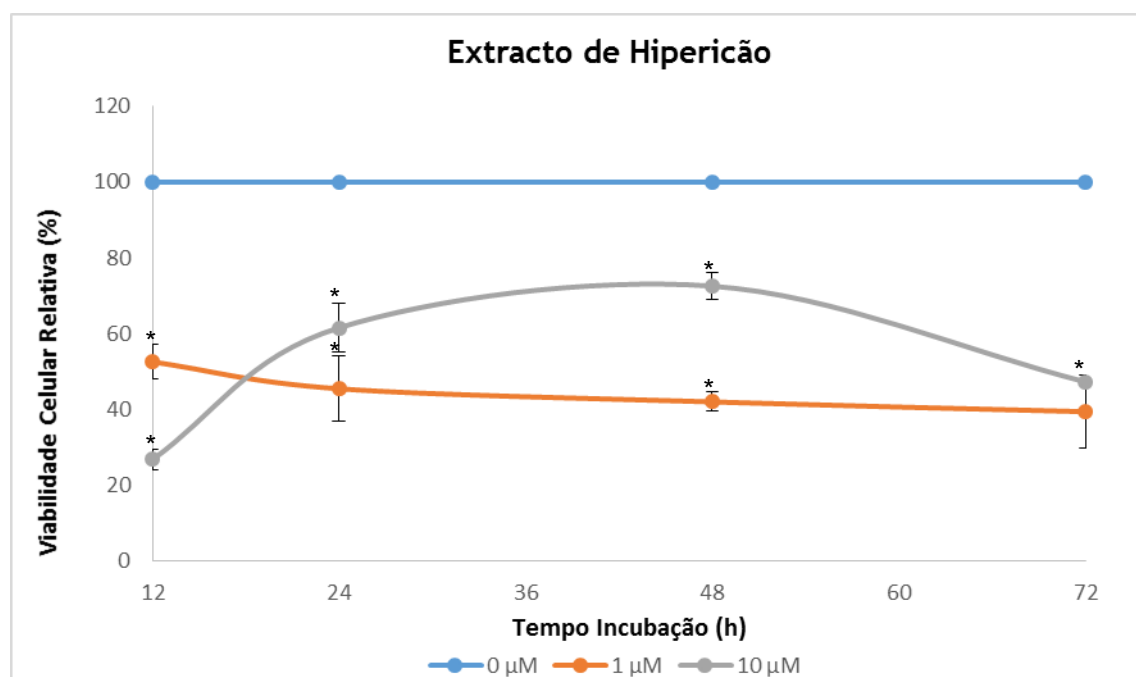


Figura 10. Representação gráfica da viabilidade celular relativa (em %) das células HepG2 após incubação com hipericão a 0, 1 ou 10 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Tabela VII. Percentagens relativas da viabilidade celular das células HepG2 após incubação com extracto de hipericão a 0, 1 ou 10 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Viabilidade Celular Relativa (%)				
		Extracto de Hipericão		
Concentração (μM)		0 μM	1 μM	10 μM
Horas				
12		100	52,59 ± 4,57	26,80 ± 2,82
24		100	45,51 ± 8,53	61,59 ± 6,40
48		100	42,02 ± 2,52	72,57 ± 3,54
72		100	39,44 ± 9,74	47,30 ± 0,14

No geral, para ambas as concentrações testadas, a incubação destas células com extracto de hipericão promoveu um decréscimo bastante acentuado na sua viabilidade celular relativa. De facto, a incubação com 1 μM de extracto promoveu um decréscimo da viabilidade celular para cerca de metade comparativamente com os controlos logo após 12 h de incubação, sendo que, ao longo do tempo, esse decréscimo foi sendo ligeiramente maior e, após 72 h de incubação, a viabilidade celular determinada nestas células foi de $39,44\% \pm 9,74$.

Quanto à concentração de 10 μM , verificou-se um drástico decréscimo na viabilidade celular comparativamente aos controlos. No entanto, após as 12 h e ao longo dos vários tempos de incubação subsequentes, observou-se uma diminuição da sua citotoxicidade, sendo, no entanto, a sua viabilidade sempre bastante inferior comparativamente aos controlos.

Por seu turno, os efeitos em termos de citotoxicidade da incubação conjunta de ciamemazina e extracto de hipericão foram também avaliados para as células HepG2, tendo-se mantidos as mesmas condições do ensaio realizado para as células Caco2. Desta forma foram avaliadas duas soluções diferentes, uma contendo 1/1 μM de ciamemazina / extracto de hipericão e outra contendo 10/10 μM de ciamemazina / extracto de hipericão.

Os resultados obtidos constam da figura 11 e tabela VIII.

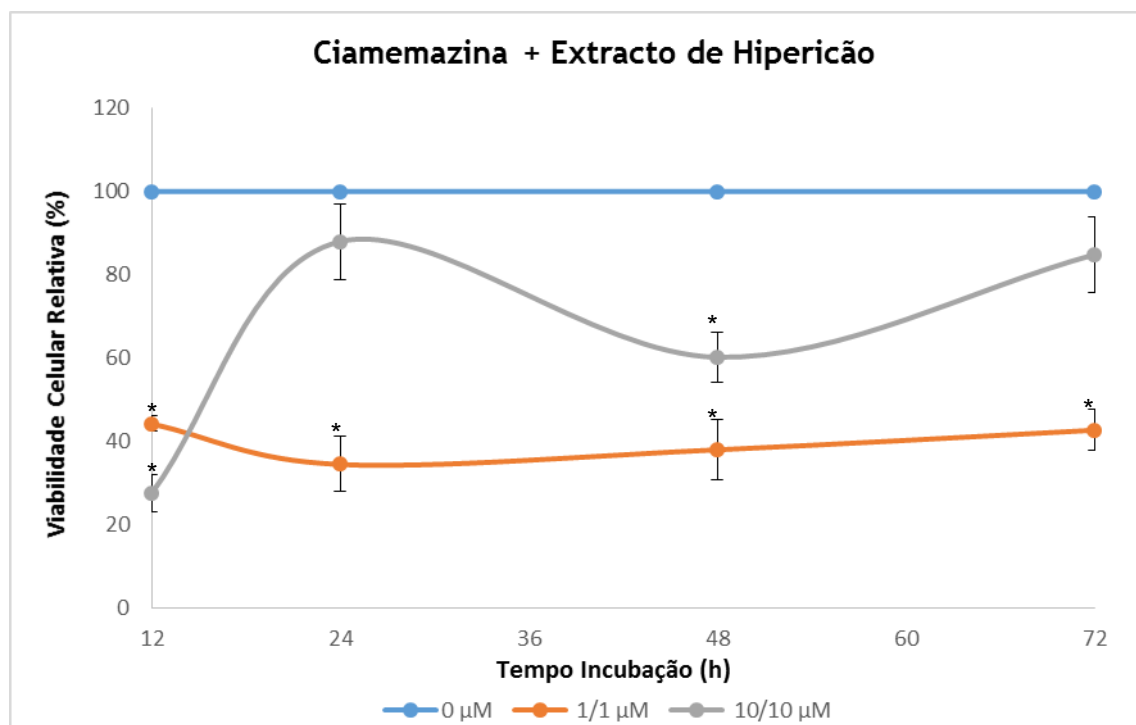


Figura 11. Representação gráfica da viabilidade celular relativa (em %) das células HepG2 após incubação conjunta de ciamemazina e extracto de hipericão a 0, 1/1 ou 10/10 μM durante 12, 24, 48 e 72 h.

Tabela VIII. Percentagens relativas da viabilidade celular das células HepG2 após incubação conjunta de ciamemazina e extracto de hipericão a 0, 1/1 ou 10/10 μM durante 12, 24, 48 e

Viabilidade Celular Relativa (%)				
		Ciamemazina + Extracto de Hipericão		
Horas	Concentração (μM)	0 μM	1/1 μM	10/10 μM
	12		100	44,16 \pm 1,81
24		100	34,41 \pm 6,63	87,97 \pm 9,09
48		100	37,93 \pm 7,21	60,17 \pm 5,91
72		100	42,64 \pm 4,87	84,84 \pm 9,11

Como se pode observar, a incubação conjunta de ciamemazina e extracto de hipericão, teve efeitos relativamente similares aos anteriormente descritos para o extracto isolado.

Assim, para a concentração de 1/1 μM de ciamemazina/extracto hipericão, a viabilidade celular foi drasticamente comprometida, ou seja, foi observado um efeito citotóxico bastante significativo para todos os tempos de incubação incluídos no estudo, tal como foi observado após a incubação desta mesma linha celular com extracto isoladamente a 1 μM .

No entanto, quanto aos efeitos nestas células da sua exposição a 10/10 μM de ciamemazina/extracto hipericão, verifica-se que após 12 h, a incubação destas células com ambos os compostos teve um efeito tóxico bastante significativo, na medida em que a sua viabilidade decresceu para valores inferiores a 30 %, mas após 24 h, a sua toxicidade diminuiu drasticamente e a viabilidade celular destas células aumentou para valores semelhantes ao controlo. No entanto, após 48 h, a viabilidade celular relativa diminuiu novamente para 60,17 % \pm 5,91, tendo voltado para valores próximos dos controlos após 72 h. No geral, estes resultados sugerem que as células HepG2 após longos períodos de tempo em contacto com estes compostos têm a capacidade de contrariar a toxicidade inicialmente induzida pelos mesmos. De facto, estes resultados são concordantes com alguma literatura existente, na medida em que estudos realizados anteriormente referem o extracto de hipericão como um indutor de algumas isoformas das CYP, o que pode influenciar o aumento do metabolismo da ciamemazina e principalmente de diferentes constituintes do extracto de hipericão, na medida em que aumenta a sua metabolização e, conseqüentemente, pode ir diminuindo os seus efeitos citotóxicos nestas células. Tal suporta também a similaridade com o perfil de citotoxicidade obtido nestas células aquando da incubação com o extracto de hipericão isoladamente [37,38].

4.3. Células Caco2 versus HepG2

Comparando os resultados obtidos para ambas as linhas celulares estudadas no decorrer deste trabalho, Caco2 e HepG2, alguns podem ser salientados. Nomeadamente, no que diz respeito

ao fármaco em estudo, a ciamemazina, verificou-se que, em ambas as linhas celulares estudadas, o perfil de citotoxicidade observado é mais dependente da concentração que do tempo de incubação. Além disso, aquando da incubação do fármaco a 100 e 200 μM , estas revelam uma citotoxicidade relativamente superior nas células HepG2 quando comparada com as células Caco2, sugerindo assim que, para estas concentrações, estas células hepáticas são mais sensíveis que as intestinais.

No que diz respeito ao extracto de hipericão, em ambas as linhas celulares testadas, a concentração a 10 μM parece ser melhor tolerada, ou até promover a proliferação celular, quando comparada com a concentração de 1 μM . De facto, para ambas as linhas celulares, a citotoxicidade foi inversamente proporcional à concentração de extracto usada, ou seja, de um modo geral, quanto maior a concentração de extracto (10 μM) menor a citotoxicidade promovida. Deste modo, os resultados obtidos sugerem que o aumento da concentração de extracto de hipericão induz um aumento da expressão de algumas das CYPs envolvidas na metabolização de compostos tóxicos presentes no extracto e, conseqüentemente, diminui a sua citotoxicidade ao longo do tempo pelo aumento da sua taxa de metabolização. No entanto, estudos adicionais serão necessário de modo a confirmar esta afirmação.

No que se refere ao comportamento celular das células Caco2 e HepG2 quando incubadas com a ciamemazina e o extrato de hipericão conjuntamente verifica-se que o perfil apresentado é relativamente semelhante ao mesmo para o extrato de hipericão isolado e não ao do fármaco isolado.

5. Conclusões e Perspectivas

A ciamemazina, embora seja um fármaco amplamente utilizado desde a década de 70, a sua toxicidade a nível hepático e intestinal não está ainda muito bem caracterizada na literatura. Com a realização deste trabalho, foi possível retirar algumas conclusões importantes a este respeito.

No geral, segundo os resultados obtidos, pode concluir-se que a toxicidade da ciamemazina tanto nas células Caco2 como nas HepG2 demonstra um perfil sobretudo dependente da sua concentração, e não tanto do tempo, tendo um maior efeito citotóxico nas células HepG2 comparativamente com as Caco2, especialmente para tempos de incubação menos prolongados. Além disso, ambas as linhas celulares estudadas parecem ter alguma capacidade de reverter a citotoxicidade induzida pela ciamemazina após algum tempo de exposição ao fármaco pois, na maioria dos casos, a viabilidade celular, é superior após 72 h de incubação comparativamente com as 48 h. Ainda assim, inferior à mesma nos controlos.

O extracto de hipericão está documentado na literatura como sendo seguro, no entanto, tal como acontece com inúmeros outros extractos vegetais é bastante complexo, por ser constituído por um grande número de compostos, muitos dos quais bioactivos, o que faz com que possa apresentar diversas interacções farmacológicas e/ou não farmacológicas. Dos resultados obtidos com o extrato de hipericão em ambas as linhas celulares estudadas, pode concluir-se que a sua toxicidade em ambas as linhas celulares é, no geral, inversamente proporcional à sua concentração. Além disso, quando administrado concomitantemente com a ciamemazina, o perfil predominante é o do extrato de hipericão.

Futuramente, será interessante dar seguimento a este trabalho, através da confirmação dos resultados *in vitro* aqui apresentados, nomeadamente através da realização de ensaios de citometria de fluxo para avaliação do ciclo celular para as concentrações não citotóxicas consideradas nos ensaios de MTT. Além disso, este estudo deverá ser complementado com ensaios a realizar em modelos animais (nomeadamente, ratos), por forma a confirmar os perfis de citotoxicidade referidos quando em organismos.

A realização deste trabalho de investigação possibilitou a realização de uma comunicação em formato *poster* apresentado nas II Jornadas Ibéricas de Toxicologia que se realizaram nos dias 13 e 14 de Novembro de 2014, na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. O resumo do trabalho submetido encontra-se no anexo II e o *poster* apresentado no anexo III.

6. Referências

- [1] World Health Organization, Media Centre. *Schizofhrenia*. Disponível em : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/> (acedido em 04.12.2014).
- [2] A. Vaz-Serra, A. Palha, M. Figueira, A. Bessa-Peixoto, S. Brissos, P. Casquinha, *et al.* (2010). *Cognição, Cognição Social e Funcionalidade na Esquizofrenia*. Acta Medica Portuguesa, 6: 1043-1058.
- [3] M.D.G.P. Cardoso (2011). *Papel dos Anti-Psicóticos Típicos vs Atípicos na Sintomatologia Negativa da Esquizofrenia* (2011). Universidade de Beira Interior, Covilhã, 40 páginas. Disponível em: <http://www.fcsaude.ubi.pt/thesis2/anexo.php?id=d1f9ac2f1ae3e3dc> (acedido em 04.12.2014).
- [4] C. Furtado, M. Ribeirinho, M. Gaspar (2010). *Análise da Evolução da Utilização de Psicofármacos em Portugal Continental entre 2000 e 2009*. Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde, Direcção de Economia do Medicamento e Produtos de Saúde. INFARMED, Lisboa.
- [5] A. Abi-Dargham (2014). *Schizophrenia: Overview and Dopamine Dysfunction*. Journal Clinical Psychiatry, 11:e31.
- [6] C. Mohr, U. Ettinger (2014). *An Overview of the Association Between Schizotypy and Dopamine*. Frontiers in Psychiatry, 5(184):1-13.
- [7] K. Linde , MM. Berner, L. Kriston (2008) *St John's Wort for Major Depression*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 4(CD000448): doi: 10.1002/14651858.CD000448.
- [8] B. Gaster, J. Holroyd (2000). *St John's Wort for Depression: a Systematic Review*. Archives of Internal Medicine, 2:152-156.
- [9]. J.G. Hardman, L.E. Limbird (2004). *As Bases Farmacológicas de Terapêutica* (Tradução da 10ª ed. de "The Pharmacological Basis of Therapeutics" de A. Goodman Gilman). McGraw-Hill Interamericana do Brasil, Rio de Janeiro, 1650 páginas.
- [10] R. Tandon, H.A. Nasrallah, M.S. Keshavan (2010). *Schizophrenia, "Just the Facts" 5. Treatment and Prevention Past, Present, and Future*. Schizophrenia Research, 122(1-3):1-23.
- [11] F.A. Moreira, F.S. Guimarães (2007). *Mecanismos de Ação dos Antipsicóticos: Hipóteses Dopaminérgicas*. Medicina, Ribeirão Preto(1): 63-71.
- [12] INFARMED, Prontuário Terapêutico 10.2011.
- [13] G. Foussias, O. Agid, G. Fervaha, G. Remington (2014). *Negative symptoms of schizophrenia: Clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders*. European Neuropsychopharmacology, 24(5):693-709.

- [14] D.B. Ravanic, S.M. Dejanovic, V. Janjic, S.D. Jovic, D.R. Milovanovic, V. Jakovljevic, et al. (2009). *Effectiveness of clozapine, haloperidol and chlorpromazine in schizophrenia during a five-year period*. *Arquivos de neuropsiquiatria*, 67(2A):195-202.
- [15] P.F. Buckley, S.M. Stahl (2007). *Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or Cul de sac?* *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(2): 93-100.
- [16] R. Tandon, M.S. Keshavan, H.A. Nasrallah (2008). *Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview*. *Schizophrenia Research*, 100(1-3):4-19.
- [17] A. Ciudad, J.M. Olivares, M. Bousoño, J.C. Gómez, E. Álvarez (2006). *Improvement in social functioning in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms treated with olanzapine or risperidone in a 1 year randomized, open-label trial*. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30(8):1515-1522.
- [18] M. Riedel, N. Müller, M. Strassnig, I. Spellmann, R.R. Engel, R. Musil, et al. (2005). *Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms*. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(6):432-437.
- [19] *Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental (1º Relatório)*. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 58 páginas.
- [20] INFARMED (2012). *Resumo das Características do Medicamento: Tercian®*. Aprovado a 24 de Maio de 2012. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8391&tipo_doc=rcm (acedido em 18.11.2015).
- [21] R.S. Bolla, I.V.K. Viswanath (2013). *Synthesis of deuterium-labeled cyamemazine and monodesmethyl cyamemazine*. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 57(2):82-85.
- [22] <http://www.indicemed.pt/medicamentos/tercian-comp-100-mg> (acedido em 29.04.2015).
- [23] C. Arbus, A. Benyamina, P.M. Llorca, F. Baylé, N. Bromet, F. Massiere, et al. (2007). *Characterization of human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of cyamemazine*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32 (4-5):357-366.
- [24] A. Benyamina, C. Arbus, P. Nuss, R.P. Garay, G. Neliat, A. Hameg (2008). *Affinity of cyamemazine metabolites for serotonin, histamine and dopamine receptor subtypes*. *European Journal of Pharmacology*, 578(2-3):142-147.
- [25] A. Benyamina, M. Naassila, M. Bourin (2012). *Potential role of cortical 5-HT_{2A} receptors in the anxiolytic action of cyamemazine in benzodiazepine withdrawal*. *Psychiatry Research*, 198(2):307-312.

- [26] V. Cornilleau, A. Dompmartin, M. Michel, L. Verneuil, D. Leroy, *et al.* (2000). *Photoscratch testing in systemic drug-induced photosensitivity*. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*, 16(2):62-66.
- [27] Secretaria da Saúde do Governo do Estado do Paraná (CCE). *Intoxicações por Medicamentos*. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=1447> (acedido em 05.03.2014).
- [28] G. Singh, T.B. Koerner, S.B. Godefroy, C. Armand (2012). *N-demethylation of cyamemazine via non-classical Polonovski reaction and its conjugation to bovine serum albumin*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(6):2160-2162.
- [29] P. Lemoine, I. Kermadi, S. Garcia-Acosta, R.P. Garay, M. Dib (2006). *Double-blind, comparative study of cyamemazine vs. bromazepam in the benzodiazepine withdrawal syndrome*. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30(1):131-137.
- [30] M. Bourin, B.A. Nic Dhonnchadha, M. Claude Colombel, M. Dib, M. Hascoët (2001). *Cyamemazine as an anxiolytic drug on the elevated plus maze and light/dark paradigm in mice*. *Behavioural Brain Research*, 24(1):87-95.
- [31] INFARMED. Folheto informativo- Informação para o utilizador: Tercian®. Aprovado a 24 de Maio de 2012. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8391&tipo_doc=fi (acedido em 18.11.2015).
- [32] D. Limones-Herrero, R. Pérez-Ruiz, M.C. Jiménez, M.A. Miranda (2014). *Retarded Photooxidation of Cyamemazine in Biomimetic Microenvironments*. *Photochemistry and Photobiology*, 90(5):1012-1016.
- [33] V. Alunni-Perret, P. Ohyon (2003). *Acute fatal poisoning with cyamemazine*. *Forensic Science International*, 137(1):13-15.
- [34] INFARMED. Infomed. Ministério da saúde. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php> (acedido em 05.02.2014).
- [35] S. Secoli (2001). *Drugs interactions: fundamental aspects for clinical practice nursing*. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 35(1): 28-34.
- [36] E. Spina, J. Leon (2007). *Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review*. *Basic Clinical Pharmacology and Toxicology*, 100(1):4-22.
- [37] S. Lawvere, M.C. Mahoney (2005). *St. John's wort*. *American Family Physician*, 72(11):2249-2254.
- [38] E. Russo, F. Scicchitano, B.J. Whalley, C. Mazzitello, M. Ciriaco, S. Esposito, *et al.* (2014). *Hypericum perforatum: Pharmacokinetic, Mechanism of Action, Tolerability, and Clinical Drug-Drug Interactions*. *Phytotherapy Research*, 28(5):643-655.

- [39] R. Madabushi, B. Frank, B. Drewelow, H. Derendorf, V. Butterweck (2006). *Hyperforin in St. John's wort drug interactions*. European Journal of Clinical Pharmacology, 62(3):225-233.
- [40] R.C. Shelton (2009). *St John's wort (Hypericum perforatum) in major depression*. Journal of Clinical Psychiatry, 70(5):23-27.
- [41] Y.M. Di, C.G. Li, C.C. Xue, S.F. Zhou (2008). *Clinical drugs that interact with St. John's wort and implication in drug development*. Current Pharmaceutical Design, 14(17):1723-1742.
- [42] V. Butterweck, M. Schmidt (2007). *St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy*. Wiener Medizinische Wochenschrift Journal, 157(13-14):356-361.
- [43] A. Nahrstedt, V. Butterweck (1997). *Biologically active and other chemical constituents of the herb of Hypericum perforatum L.* Pharmacopsychiatry, 30(2):129-134.
- [44] A.I. Cederbaum, D. Wu, M. Mari, J. Bai (2001). *CYP2E1-dependent toxicity and oxidative stress in HepG2 cells*. Free Radical Biology & Medicine, 31(12):1539-1543.
- [45] N.B. Javitt (1990). *Hep G2 cells as a resource for metabolic studies: lipoprotein, cholesterol, and bile acids*. FASEB Journal, 4(2):161-168.
- [46] M. Pinti, L. Troiano, M. Nasi, R. Ferraresi, J. Dobrucki, A. Cossarizza (2003). *Hepatoma HepG2 cells as a model for in vitro studies on mitochondrial toxicity of antiviral drugs: which correlation with the patient?* Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 17(2):166-171.
- [47] L. Guo, S. Dial, L. Shi, W. Branham, J. Liu, J.L. Fang, et al. (2011). *Similarities and Differences in the Expression of Drug-Metabolizing Enzymes between Human Hepatic Cell Lines and Primary Human Hepatocytes*. Drug Metabolism and Disposition, 39(3):528-538.
- [48] J. Castillo-Garit, Y. Marrero-Ponce, F. Torrens, R. García-Domenech (2008). *Estimation of ADME properties in drug discovery: predicting Caco-2 cell permeability using atom-based stochastic and non-stochastic linear indices*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 97(5):1946-1276.
- [49] L. Smetanová, V. Stětinová, Z. Svoboda, J. Kvetina (2011). *Caco-2 cells, biopharmaceutics classification system (BCS) and biowaiver*. Acta Medica (Hradec Kralove), 54(1):3-8.
- [50] H. Sun, E.C. Chow, S. Liu, Y. Du, K.S. Pang (2008). *The Caco-2 cell monolayer: usefulness and limitations*. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology, 4(4):395-411.
- [51] C. Awortwe, P.S. Fasinu, B. Rosenkranz (2014). *Application of Caco-2 Cell Line in Herb-Drug Interaction Studies: Current Approaches and Challenges*. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 17(1):1-19.

[52] A. Pereira, M. Santos, A. Borges, L. Neta, M. Santos, A. Feitosa (2014). *Isolamento e caracterização de células doadoras derivadas da pele para a transferência nuclear*. Anais do VII CONERA. Acta Veterinária Brasília, 8:311-316.

[53] J. Hatok, E. Babusikova, T. Matakova, D. Mistuna , D. Dobrota , P. Racay (2009). *In vitro assays for the evaluation of drug resistance in tumor cells*. Clinical and Experimental Medicine, 9(1):1-7.

[54] T. Hayon, A. Dvilansky, O. Shpilberg, I. Nathan (2003). *Appraisal of the MTT-based assay as a useful tool for predicting drug chemosensitivity in leukemia*. Leukemia and Lymphoma, 44(11):1957-1962.

[55] A. Ahcène, A. Pietro, C. Dumontet, D. Barron (2002). Recent advances in the discovery of flavonoids and analogs with high-affinity binding to P-glycoprotein responsible for cancer cell multidrug resistance. Medicinal Research Reviews, 22(5):512-529.

Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária

A farmácia comunitária, dada a sua proximidade à população, proporciona uma maior interação entre o farmacêutico e o utente [1].

Hoje em dia, a farmácia comunitária tem a necessidade de abranger um maior número de serviços e prestação de cuidados comparativamente com alguns anos atrás, evoluindo também ao nível de imagem e na forma de comunicação com a população, contudo, a sua base de actividade mantém-se e tem como principal objectivo a cedência de medicamentos em boas condições minimizando os riscos associados ao inadequado uso dos medicamentos [1].

Assim sendo, também o conceito de cuidados farmacêuticos evoluiu nos dias de hoje, englobando um conjunto de processos clínicos, tais como, a cedência, identificação, revisão da terapêutica, educação para a saúde, farmacovigilância, seguimento farmacoterapêutico e em âmbito geral o conceito designado como uso racional do medicamento [1].

O presente relatório visa descrever todas as actividades por mim realizadas e conhecimentos adquiridos no decorrer do estágio curricular em farmácia comunitária.

Estágio este, que considero de extrema relevância, Tendo tido a oportunidade de adquirir novos conhecimentos teórico-práticos, bem como colocar em prática alguns dos conhecimentos teóricos anteriormente leccionados em contexto escolar, conhecimentos esses que certamente me serão úteis no decorrer do meu percurso profissional.

1. Organização da Farmácia

1.1. Localização e Instalações e Equipamentos

O estágio curricular relatado neste capítulo teve lugar entre 16 de Junho de 2014 e 29 de Agosto de 2014 na Farmácia Almeida em Rio Maior.

No que se refere ao espaço físico da farmácia, esta vai de encontro ao referido nas boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária, encontrando-se esta bem identificada com o nome “FARMÁCIA ALMEIDA” e com o símbolo de cruz verde, que se encontra ligado sempre que a farmácia esteja aberta [1].

O espaço físico da farmácia encontra-se de acordo com a deliberação n.º 2473/2007, de 28 de novembro, possuindo área útil total mínima de 95 m² [2]. A farmácia encontra-se dividida em rés-do-chão e primeiro andar e é constituída por diferentes áreas, tais como a área de atendimento, recta guarda, gabinete clínico, laboratório, quarto, sala de refeições, sala de reuniões, gabinete da direcção técnica e duas casas de banho [2].

No rés-do-chão encontra-se a área de atendimento que é constituída por seis postos de atendimento devidamente equipados, um posto de realização de encomendas e um posto mais retirado para medições de parâmetros bioquímicos [2].

A área correspondente à recta guarda está equipada com três postos de trabalho, estando um deles sobretudo ligado à recepção de encomendas e os restantes são utilizados para procedimentos internos e conferência de receituário.

O gabinete clínico está equipado com uma marquesa, uma bancada de suporte que funciona como um pequeno laboratório e cadeiras. Este espaço destina-se à administração de injectáveis, preparação de antibióticos, e à prestação de outros serviços existentes na farmácia, tais como, consultas de pedologia, nutrição, psicologia, audiologia e acompanhamento de dermofarmácia.

Uma das casas de banho existentes encontra-se ao lado do gabinete clínico e destina-se sobretudo aos utentes da farmácia.

No primeiro andar a farmácia dispõe de um pequeno laboratório adequadamente equipado para a preparação de manipulados, possui um quarto equipado com uma cama, televisão e um telefone com vídeo vigilância permitindo comunicar com os utentes nos períodos noturnos de serviço da farmácia, uma casa de banho apenas destinada aos funcionários equipada com duche, a sala de refeições, a sala de reuniões e o gabinete da direcção técnica.

No que se refere aos acessos ao interior da farmácia existem três entradas, a entrada principal, que dá acesso à área de atendimento sendo esta constituída por duas meias portas de vidro de abertura por sensor de aproximação, uma porta na recta guarda do edifício da farmácia que dá acesso à recta guarda, acesso pelo qual chegam as encomendas à farmácia e uma porta no primeiro andar, por onde entram e saem os funcionários no início e no final do dia.

1.2. Recursos Humanos

Os recursos humanos são a base fundamental de qualquer organização, sobretudo quando estes recursos estão directamente em contacto com o seu público-alvo, como acontece na farmácia comunitária. Desta forma vai depender da equipa e do tipo de atendimento que esta presta à sua população a fidelização ou não, dos seus utentes.

A farmácia Almeida é marcada por uma equipa jovem, mas experiente com elevado grau de profissionalismo, empenho e dedicação para com os seus utentes.

Desta equipa de profissionais fazem parte 9 pessoas, onde 2 são farmacêuticas, existem 5 TDT, e existem ainda duas ajudantes de farmácia, cumprindo com o Regime Jurídico das Farmácias de Oficina (DL n.º 307/2007, de 31 de agosto) onde refere que as Farmácias devem ter pelo menos um Diretor Técnico e outro Farmacêutico [3].

Tendo em consideração o número de membros da equipa da farmácia é necessário que exista uma eficaz distribuição das tarefas pelos diferentes membros da mesma, tarefas essas que deverão ser sempre supervisionadas pelo farmacêutico responsável, que deverá manter-se

informado e actualizado tanto a nível científico como ético e legal, pois só assim consegue assegurar e garantir a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral [1].

1.3. Sistema Operativo

O sistema operativo utilizado na farmácia Almeida é o Sifarma 2000, da Associação Nacional de Farmácia (ANF) [4,5]. Este programa foi desenvolvido para dar resposta de forma simples à gestão diária de uma farmácia no que respeita à entrada e saída de qualquer produto e todas as tarefas com ele relacionadas. Desta forma, esta aplicação faz a gestão do produto desde a sua entrada até a saída e de acordo com as suas características tais como, se é ou não um medicamento de venda livre, se é um medicamento estupefaciente e psicotrópico (MEP), entre outros. Através do Sifarma 2000 a gestão de stocks é feita de forma facilitada pois o próprio sistema gera stocks mínimos e máximos e de acordo com as saídas propõe encomendas para posterior aprovação pelo responsável [4].

O sistema, tem ainda como vantagens a gestão dos prazos de validade e a etiquetagem de produtos de venda livre cujos códigos de barras não vêm nas embalagens.

No acto da dispensa existe a possibilidade de se efectuarem diferentes tipos de venda de acordo como as preferências do utente e com o tipo de organismo a que este pertence. Existe ainda a possibilidade de imprimir etiquetas de prescrição com o objectivo de serem coladas nas embalagens dos medicamentos dispensados, sendo ainda possível em simultâneo visualizar possíveis contra-indicações e interacções medicamentosas da venda que se está a efectuar.

Desta forma este programa informático é fundamental na farmácia minimizando procedimentos burocráticos e agilizando as tarefas realizadas no dia-a-dia.

2. Aprovisionamento e Armazenamento

O Aprovisionamento e o armazenamento dos produtos na farmácia fazem parte integrante para uma boa organização e bom funcionamento da mesma.

Por este motivo, foi por esta área que iniciei o meu percurso em estágio, tendo sido acompanhada por uma ajudante de farmácia, sendo ela a pessoa responsável pela entrada e armazenamento dos produtos.

2.1. Elaboração de Encomendas

Para a realização de uma encomenda, é necessário em primeira instância proceder à avaliação e selecção de fornecedores.

A farmácia Almeida trabalha diariamente com 2 fornecedores (Udifar e Alliance Healthcare), para os quais são realizadas diferentes tipos de encomendas. No caso da Udifar, podem ser realizadas encomendas diárias, em que a primeira é enviada até às 13:00h e a segunda é enviada na hora de fecho da farmácia, ao longo do dia são ainda realizadas várias

encomendas através do “site” disponibilizado pelo fornecedor e ainda encomendas via telefónica, estes dois últimos casos acontecem quando se pretende efectuar a venda de um produto e este não existe em stock.

Tal como acontece para o fornecedor anteriormente referido, para a Alliance Healthcare também são realizadas duas encomendas diárias realizadas no mesmo horário e encomendas por via telefónica, no entanto podem ser efectuadas encomendas chamadas de instantâneas, que são realizadas directamente a partir do sistema operativo Sifarma 2000, sem ter que recorrer ao “site” do fornecedor, como acontece para a Udifar, o que se torna mais prático no decorrer do dia-a-dia, pois directamente a partir do Sifarma 2000 é possível dar resposta à pessoa que temos na nossa frente acerca do produto que procura, por exemplo se está esgotado, se foi descontinuado, entre outras situações.

Para além destes dois fornecedores podem ser realizadas encomendas directamente aos laboratórios, como acontece no caso da Pierre Fabre, ou através dos delegados, como acontece com a Chicco®.

As encomendas diárias são realizadas através do Sifarma 2000, onde é gerada uma sugestão de encomenda de acordo com os níveis do stock de cada produto existente na farmácia e tendo em conta a rotatividade de cada um deles. Após a validação da encomenda proposta pela responsável, é aprovada a encomenda e posterior envio ao fornecedor seleccionado.

Durante o período de realização do meu estágio curricular não participei na realização de nenhuma encomenda diária, no entanto realizei diversas encomendas instantâneas para a Alliance Healthcare, por via online para a Udifar e via telefónica para ambos os fornecedores.

2.2. Recepção de Encomendas

As primeiras encomendas chegam à farmácia logo pela manhã e correspondem aos pedidos realizados durante a tarde do dia anterior, chegando no período da tarde as encomendas correspondentes aos pedidos realizados na manhã do próprio dia.

As encomendas chegam à farmácia em contentores próprios onde cada um dos contentores está identificado com a farmácia de destino, por forma a que mais facilmente se consigam detectar erros de entrega de encomendas. Cada encomenda é também acompanhada da respectiva guia de transporte e da factura com original e duplicado.

Após a chegada de uma encomenda, o primeiro procedimento é verificar se existem medicamentos ou outros produtos termolábeis, por forma a acondicioná-los adequadamente no frigorífico.

O procedimento de recepção de encomendas é realizada através do sistema operativo Sifarma 2000, onde no campo correspondente à recepção de encomendas é seleccionada a encomenda a dar entrada, seguidamente são introduzidos os dados da factura, como o seu número de identificação e o valor da mesma. Realizado este procedimento inicia-se a leitura óptica do código de barras de cada produto a recepcionar.

Durante a recepção propriamente dita, é necessário conferir a encomenda tanto qualitativamente (através da observação do estado de conservação dos produtos e respectivo, prazo de validade) como quantitativamente (através da comparação do número de embalagens descritos na factura com o realmente recebido).

Após a leitura, com o leitor óptico de todos os códigos a recepcionar, são confirmados para todos os produtos, os preços de custo e o preço de venda ao público (PVP). Sempre que existam alterações de PVP a realizar é necessário verificar se existe alguma unidade desse produto em stock, caso não exista stock, procede-se à actualização do PVP na ficha do produto, e no caso da farmácia possuir stock do medicamento ou produto em causa este é identificado com uma etiqueta com a seguinte mensagem “Altera PVP” para que à posteriori, no acto da dispensa seja actualizado o PVP na ficha do produto, procedimento este que é efectuado no caso dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) uma vez que os preços dos MSRM é fixado por decreto-lei DL n.º 176/2006 de 30 de Agosto [6]. Contrariamente, em produtos de venda livre, como os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), produtos dermocosméticos, produtos de higiene, dispositivos médicos, produtos fitoterápicos, entre outros, a actualização de preço é realizada aquando da entrada da encomenda, através da impressão de códigos de barra tendo em conta a taxa de Imposto de Valor Acrescentado (IVA) de 6 e 23 % [6,7,8].

Aquando da recepção da encomenda, o valor monetário obtido no sistema informático deverá corresponder ao debitado na fatura, assim como o número de unidade rececionadas, para que se possa aprovar e finalizar a recepção da encomenda.

Nas encomendas realizadas telefonicamente, via “site” do fornecedor ou por encomenda instantânea, é necessário efectuar um procedimento de criação manual da encomenda antes de proceder a todos os passos acima referidos. Desta forma é seleccionado o fornecedor e são introduzidos os códigos dos produtos e as respectivas quantidades, seguidamente a encomenda criada é aprovada e enviada para a opção “papel” ao invés de enviar “directamente ao fornecedor” para que a encomenda fique no sistema para ser seleccionada e recepcionada.

No decorrer do estágio, esta foi a primeira tarefa por mim realizada onde nas primeiras duas semanas procedi à recepção dos diferentes tipos de encomendas.

2.3. Armazenamento

Após a recepção da encomenda todos os medicamentos e restantes produtos são armazenados de modo a garantir todas as condições para a sua correcta conservação [1]. Para tal, existem em diferentes pontos da farmácia 3 sondas de temperatura e humidade (uma encontra-se no frigorífico) as quais são descarregadas e analisadas uma vez por semana, normalmente às segundas-feiras.

Para melhor organização da farmácia os medicamentos e outros produtos encontram-se armazenados segundo as diferentes categorias e formas farmacêuticas a que pertencem. Na

recta guarda da farmácia estão armazenados os comprimidos e cápsulas orais, as saquetas, os medicamento de uso oftálmico (colírios e pomadas oftálmicas), gotas, xaropes, supositórios e enemas, inaladores, auriculares, injectáveis, transdérmicos, ginecológicos, os produtos do protocolo para controlo da diabetes (tiras e lancetas). Todos os produtos acima referidos encontram-se armazenados em 2 armários de gavetas deslizantes ordenados por ordem alfabética do nome do medicamento e por ordem de dosagem. Para além dos produtos referidos encontram-se ainda armazenados na recta-guarda outro tipo de produtos como, termómetros, sacos colectores de urina, soluções de desinfecção, (como betadine, álcool, entre outros) produtos de ortopedia, entre outros. Ainda na recta guarda mas resguardos de todos os outros produtos e medicamentos, encontram-se os MEPS, que estão guardados num armário isolado e fechado à chave e os medicamentos termolábeis que se encontram armazenados no frigorífico.

Para além dos produtos acima indicados na área de atendimento ao público existem lineares e gavetas com várias categorias de produtos, como a dermocosmética, produtos pediátricos, para pré-mamãs, suplementos alimentares, papas e leites, produtos fitoterapêuticos, medicamento de uso veterinário, produtos capilares, brinquedos, entre outros. Ainda na área de atendimento, mas por trás dos balcões de atendimento encontram-se os bucodentários, e alguns Medicamentos “over the counter” (OTC).

Para todos estes produtos acima referidos, sem excepção, é seguido a regra “first-expire first-out” (FEFO).

Durante as primeiras semanas de estágio, para além de recepção de encomendas, tive ainda oportunidade para realizar o armazenamento dos produtos, tendo sido uma mais valia na familiarização com os locais de armazenamento bem como a sua disposição/separação na farmácia.

2.4. Gestão de Devoluções

No decorrer do estágio procedi à realização de duas notas de devolução.

O processo de devolução de um produto ao fornecedor tem um prazo de 3 dias úteis após a sua entrega e pode dever-se a vários motivos, nomeadamente quando o produto enviado não corresponde ao produto encomendado pela farmácia, caso o produto se encontre danificado, com prazo de validade curto ou expirado, no caso do produto ser recolhido por ordem da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), e ainda nos casos em que o preço não corresponde ao debitado ou ao disponível no mercado.

Por forma a criar a nota de devolução de um produto é seleccionado no sistema informático qual o fornecedor para o qual será feita a devolução, seleccionar o produto e a quantidade, e explicar o motivo da devolução. Após o preenchimento de todas estes dados é impressa a nota de devolução em triplicado, sendo esta carimbada e assinada pela pessoa que a realizou. O triplicado fica arquivado na farmácia, e o original e o duplicado são entregues ao fornecedor juntamente com o produto a devolver.

Caso a devolução seja aceite pelo fornecedor, este emite uma nota de crédito à farmácia que é regularizada no final do mês em conjunto com o resumo das facturas mensais, caso a devolução não seja aceite, o produto volta para a farmácia e será dada saída do stock como quebras.

2.5. Gestão de Prazos de Validade

A gestão dos prazos de validade é um procedimento importante e fundamental, garantindo perdas económicas e sobretudo a segurança dos utentes.

O controlo dos prazos de validade é feito mensalmente na Farmácia Almeida, onde no final do mês é retirada uma listagem com todos os produtos que terminam o prazo nos 3 meses seguintes, sendo posteriormente verificados individualmente onde são sequestrados todos aqueles que terminem o prazo dentro da data estabelecida, os restantes tendo uma data de validade superior, serão actualizadas as datas nas respectivas fichas do produto.

Os produtos sequestrados são então triados consoante a sua categoria. Caso sejam medicamentos são devolvidos aos fornecedores pelo processo de devolução acima descrito, caso se trate de outros produtos como dermocosmética tenta-se que sejam escoadas até à data da sua validade.

3. Relação Farmacêutico / Utente / Medicamento

Tal como referenciado no código deontológico da ordem dos farmacêuticos “O exercício da actividade farmacêutica tem como objectivo essencial a pessoa do doente” [8]. Assim o farmacêutico como profissional de saúde de formação avançada na manipulação de medicamentos, nos seus processos de uso e na avaliação dos seus efeitos, tem como principais responsabilidades garantir o bem-estar do doente e da comunidade em geral através da garantia do uso racional dos medicamentos e da monitorização dos seus doentes.

Desta forma para que os farmacêuticos assegurem a máxima qualidade nos serviços que prestam, devem manter-se actualizados tanto a nível científicos como ético e legal, para que o seu aconselhamento seja o melhor possível, visto que é o profissional de saúde responsável pelo elo de ligação entre o utente e os medicamentos, que quando mal utilizados, estes últimos podem contribuir para um aumento da morbi-mortalidade do utente [1].

No acto da dispensa o farmacêutico deve proporcionar ao utente o à vontade que este necessite para se expressar sem constrangimento, abstendo-se de juízos de valor e evitando que terceiros se apercebam das informações respeitantes à situação clínica do doente [1,8].

O farmacêutico deve também garantir que providenciou ao utente todas as informações necessárias para uma correcta utilização dos medicamentos e que este não ficou com dúvidas acerca da utilização da medicação dispensada, avaliando se a pessoa que tem à sua frente sabe como tomar a medicação, quando o fazer e durante quanto tempo [1]. Para tal, o

farmacêutico deve ter a preocupação de adaptar a sua linguagem à literacia do utente bem como realizar questões para se certificar de que a pessoa compreende a informação que lhe está a ser transmitida, ainda sim, sempre que possível a informação oral prestada pelo farmacêutico deve ser reforçada com informação escrita [1].

3.1. Farmacovigilância

A Farmacovigilância é a actividade que tem como objectivo melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública, através da identificação, avaliação e prevenção de reacções adversas a medicamentos (RAM) [1,9].

Uma RAM é uma resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos, e para ser notificada ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) do INFARMED basta existir uma suspeita da sua existência, devendo essa informação ser enviada ao INFARMED com a máxima brevidade. As suspeitas de reacções adversas podem ser notificadas por qualquer profissional de saúde (médicos, farmacêuticos, enfermeiros, médicos dentistas ou técnicos de farmácia) ou pelos próprios utentes [1,9].

Desta forma o farmacêutico comunitário tendo uma grande proximidade da população deverá ter a sensibilidade de ouvir os utentes e perceber a existência, ou não deste tipo de reacções adversas, reportando-as caso existam.

3.2. VALORMED

A VALORMED tem por objectivo a implementação e gestão de um sistema integrado de gestão de resíduos de embalagens e medicamentos (SIGREM), sobretudo resíduos de medicamentos com validade expirada ou fora de uso, e também materiais utilizados no acondicionamento e embalagem (cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, blisters, bisnagas, ampolas, entre outros), estes materiais devem ir para a VALORMED mesmo que contenham restos de medicamentos e acessórios utilizados para facilitar a sua administração como colheres, copos, seringas doseadoras, conta-gotas, cânulas, entre outros).

Na farmácia todos os resíduos de medicamentos ou com eles relacionados são colocados no contentor da VALORMED, que depois de cheio é fechado e é registado o seu peso na guia que acompanha o contentor, onde é também identificada a farmácia para posterior recolha pelo fornecedor.

A credibilidade do aconselhamento prestado pelo farmacêutico torna-se importante no caso da entrega de resíduos de medicamentos, devendo este profissional alertar que a recolha deste tipo de resíduos é uma questão de saúde pública e ambiental, reduzindo os riscos de consumo de medicamentos com prazo de validade caducado, automedicação, e é forma de evitar a mistura de restos de medicamentos com resíduos urbanos domésticos.

4. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos e outros produtos na farmácia comunitária é um acto complexo e de extrema importância requerendo por parte do farmacêutico a execução de diferentes procedimentos, os quais devem ser realizados com a máxima atenção por forma a minimizar qualquer erro de dispensa.

A dispensa de medicamentos ou outras substâncias medicamentosas aos doentes pode ser feita mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica. No entanto para qualquer uma das possíveis situações referidas deve sempre existir uma avaliação da medicação antes do acto da dispensa, com o objectivo de identificar e resolver eventuais problemas relacionados com os medicamentos (PRM), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação [1].

Dada a importância destes procedimentos e a complexidade a eles associada, apenas tive contacto com eles após estar melhor familiarizada com toda a organização da farmácia em termos de recta guarda, pois para facilitar o trabalho de balcão devemos saber que produtos estão disponíveis na farmácia e em que local, por forma a ser prestado um melhor aconselhamento e rapidez de atendimento. Deste modo comecei a ter contacto com o balcão no final da segunda semana de estágio, onde comecei a assistir aos atendimentos dos outros profissionais da farmácia e na terceira semana de estágio comecei a atender sozinha, sempre com o apoio dos outros colaboradores para qualquer dúvida ou problema que me surgisse. Com o passar do tempo e de forma gradual fui ganhando confiança no meu atendimento e conquistando a confiança por parte dos funcionários da farmácia e dos utentes.

4.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Como definido pelo Estatuto do Medicamento, MSRM são todos aqueles que “possam constituir um risco para a saúde do doente, directa ou indirectamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; possam constituir um risco, directo ou indirecto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja actividade ou reacções adversas seja indispensável aprofundar e destinem-se a ser administrados por via parentérica” [6].

Desta forma para se proceder à dispensa deste tipo de produtos é necessária a existência de uma receita médica. Embora a prescrição de medicamentos deva ser realizada no modelo de receita médica aprovado pelo Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro, actualmente podem chegar à farmácia diferentes tipos de receita médica. Embora a prescrição de

medicamentos deva ser feita por via eletrónica, existem situações onde a receita manual pode ser utilizada, como em caso de falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescriptor, prescrição ao domicílio ou outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês, tal como descrito no artigo 8.º da Portaria nº137-A/2012, de 11 de Maio [10,11].

Desta forma, quando a receita chega à farmácia o farmacêutico deve confirmar a prescrição, a sua autenticidade e validade [1]. Para tal são verificados alguns parâmetros como:

- Identificação do doente,
- Identificação do médico
- Identificação o regime de comparticipação através da entidade responsável pelo pagamento da comparticipação do medicamento,
- Autenticidade da prescrição,
- Identificar o medicamento e confirmar a sua dosagem, forma farmacêutica, a posologia, número de embalagens, a via de administração e a duração do tratamento,
- O tipo de tratamento e as intenções do prescriptor
- A data de validade da prescrição, em que uma receita normal tem a duração de 30 dias, a contar da data de prescrição inclusive, e as receitas triplas, com 1.ª via, 2.ª via e 3.ª via, têm um prazo de validade de seis meses a contar da data de prescrição.
- Verificar se a receita se encontra assinada pelo prescriptor.

Qualquer receita médica seja ela manual ou informatizada apenas poderá ter prescrito até quatro medicamentos distintos, não podendo, salvo algumas exceções, o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de duas por medicamento, como referido no artigo 5.º da Portaria nº137-A/2012, de 11 de Maio [11].

As exceções acima indicadas referem-se a medicamentos que apenas existem em quantidade para única administração, sendo neste caso permitida a prescrição de quatro unidades por receita. Existem também outros medicamentos que ao invés disso terão que ser prescritos individualmente numa só receita como é o caso dos MEPs, medicamentos manipulados, produtos dietéticos com carácter terapêutico e produtos para o autocontrolo da diabetes *mellitus* [11,12].

Assim como existem exceções para o número de embalagens por receita também existem exceções acerca da forma de prescrição, onde por vezes a prescrição pela denominação comum internacional (DCI) pode ser substituída pelo nome de marca ou pelo nome do titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Estas exceções ocorrem quando o medicamento de marca não tem similares, quando o similar não é comparticipado, ou ainda, nos casos em que o prescriptor explicita a razão da preferência de um medicamento em detrimento de outro. Neste último caso podem ser referenciadas três tipos de exceções inerentes à prescrição de um medicamento [11,12].

- Exceção a) - Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED.
- Exceção b) - Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial
- Exceção c) - Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias

No acto da dispensa o Farmacêutico tem o dever de informar o utente da existência de medicamentos genéricos similares ao prescrito na receita, sendo obrigado a ter na farmácia três de entre os cinco mais baratos para cada grupo homogéneo, dando informação ao utente sobre o direito de opção que lhe é exercido na escolha do medicamento. No entanto caso exista alguma excepção das acima referidas por parte do prescritor o utente apenas poderá ter direito de opção se a excepção indicada for a excepção C, onde o utente apenas pode optar por outro medicamento que apresente um valor inferior ao prescrito [11,12].

No decorrer do estágio apercebi-me que os utentes têm dificuldade de perceber a prescrição do médica quando apresentada por DCI, pois não conseguem identificar o medicamento prescrito, recorrendo muitas vezes à farmácia para perceber qual é o medicamento que lhes foi prescrito, e só então decidirem se o levantam ou não.

Uma outra problemática associada à prescrição por DCI é o facto de existirem inúmeros medicamentos genéricos confundindo os utentes, pois não tendo conhecimento de qual o laboratório do medicamento que usam habitualmente e não querendo muitas vezes trocar de laboratório, principalmente os idosos, pode dar origem a vários problemas como a duplicação de doses entre outros. Assim, para tentar solucionar o problema era pedido inúmeras vezes aos utentes que se fizessem acompanhar de um bocadinho das suas caixas dos medicamentos ou sempre que possível procedia-se a uma pesquisa das vendas da pessoa no Sifarma por forma a identificar qual o laboratório habitual que o utente costumava tomar.

4.1.1. Medicamentos Sujeitos a Legislação Especial

Tal como referenciado no ponto anterior, existem alguns produtos que podem ser prescritos em receita médica e que são sujeitos a legislação específica e especial como é o caso dos medicamentos manipulados, produtos dietéticos com carácter terapêutico, produtos destinados ao autocontrolo da Diabetes *mellitus* e os MEPs, tendo estes últimos uma complexidade diferentes dos restantes. Desta forma todos eles devem ser prescritos individualmente.

- **Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos**

Os psicotrópicos e estupefacientes são substâncias extremamente importantes na prática clínica devido à sua capacidade de actuação directa a nível do SNC e dessa forma são

utilizados na terapêutica de diversas doenças, algumas com elevada incidência na população [13].

As suas propriedades, desde que usadas de forma correcta, podem trazer benefícios terapêuticos a um número alargado de situações de doença, como doenças psiquiátricas, oncologia ou o uso de psicotrópicos e estupefacientes como analgésicos ou anti-tússicos, no entanto substâncias como a cocaína, cannabis ou heroína, utilizadas no fabrico de fármacos usados no tratamento de uma série de doenças, estão normalmente associadas a actos ilícitos e à prática de crimes, nomeadamente ao tráfico e consumo de drogas [13].

Estes produtos são alvo de um elevado controlo por parte das entidades competentes, sendo um dos tipos de substâncias mais controlados em todo o mundo.

Em Portugal, a entidade responsável pela supervisão e fiscalização do uso de substâncias estupefacientes e psicotrópicas é o INFARMED, entidade para a qual a farmácia tem que enviar mensalmente informação relativa ao circuito deste tipo de medicamentos [13].

As substâncias classificadas como MEP encontram-se descritas no Decreto-lei (DL) n.º 15/93 de 22 de Janeiro recentemente actualizado pela Lei n.º 77/2014, de 11 de novembro [14].

Aquando da dispensa de este tipo de substâncias na farmácia, o próprio sistema informático identifica automaticamente o medicamento e não permite o término do atendimento sem que sejam indicada a seguinte informação:

- Nome e morada completa do doente, Nome, morada completa, numero de identificação, data de nascimento, idade do adquirente
- Identificação do médico prescriptor.

Seguidamente ao preenchimento dos dados referidos no término da venda para além da factura, é emitido um talão de forma automática que é anexado à cópia da receita permanecendo arquivado na farmácia durante um período mínimo de 3 anos.

Nas tabelas I, II-B e II-C anexadas ao DL n.º 15/93 de 22 de Janeiro, encontra-se discriminada a periodicidade de envio obrigatório ao INFARMED da informação relativa aos MEPs [14].

No decorrer do estágio embora não tenha participado na parte legislativa em torno destes medicamentos, tive a oportunidade de contactar com este tipo de substâncias através de várias dispensas de MEPs, nomeadamente de “Ritalina”, “Suboxone” e “Palexia”.

4.1.2. Regimes de Comparticipação de Medicamentos

O Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio, alterado pelo Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro, prevê os regimes de comparticipação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial, em que o principal objectivo é beneficiar aqueles que pelas suas condições socio-económicas enfrentam maiores dificuldades no acesso aos medicamentos [15].

Os MSRM são comparticipados na sua maioria, o que permite que parte ou a totalidade do custo dos medicamentos seja suportada por uma entidade específica, sendo a diferença entre o valor do PVP e o valor comparticipado suportado pelo utente.

O regime geral de comparticipação o Serviço Nacional de Saúde (SNS) suporta uma percentagem do valor do PVP dos medicamentos tendo em conta a classificação farmacoterapêutica dos mesmo, assim, a comparticipação de um medicamento poderá ir de 15% a 90% do seu valor [15].

No caso do regime especial de comparticipação, este é aplicável a grupos específicos de pessoas, como pensionistas com baixos rendimentos. E nestes casos a receita está sinalizada com o símbolo “R”.

No caso em os doentes são portadores de patologias às quais é atribuído um despacho na receita, como acontece em caso de lúpus, psoríase entre outros, também beneficiam de um valor de comparticipação superior.

Para além dos regimes de comparticipação já mencionados existem os regimes de comparticipação do SNS em complementaridade com outra entidade, como aplicável a todas as pessoas abrangidas pelo sindicato dos bancários do sul e ilhas assistidos pelo serviço de assistência médico social (SAMS), os migrantes, entre outros.

Na Farmácia os medicamentos na sua grande maioria pelo SNS, nomeadamente em regime geral e regime especial. No entanto também tive a oportunidade de dispensar medicamentos em diferentes regimes de complementaridade com o SNS como os SAMS (sobretudo SAMS-QUADROS), R1, M9, Sâvida e Medis.

4.1.3. Organização e Conferência do Receituário

Aquando da dispensa de um medicamento com receita médica e sendo este comparticipado, é gerado um documento que é impresso no verso da respectiva receita. Este documento dispõe de varias informações como a identificação da Farmácia e Diretor Técnico, a data em que foi realizada a dispensa dos medicamentos, o código do organismo de comparticipação, o código do operador que realizou a venda, e ainda duas informações relevantes para a organização do receituário que é o numero de lote a que a recita pertence e o seu numero se serie, tudo isto no cabeçalho do documento, depois no corpo encontram-se os códigos de barras e as respectivas quantidades de cada medicamento cedido naquela receita.

Após a impressão deste documento, a receita é assinada pelo utente ou por quem levantou a medicação por este e é carimbada, datada e assinada pelo operador procedeu à dispensa da medicação nesta contida.

No início de cada dia de trabalho a pessoa responsável pela conferência do receituário (farmacêutica substituta) recolhe dos balcões de atendimento todo o receituário lá existente, que normalmente corresponde ao dia anterior, e procede á sua organização e verificação.

Inicialmente começa-se por dividir o receituário consoante o organismo de comparticipação, de seguida são divididos os lotes que correspondem a 30 receitas e dentro de cada lote as receitas são ordenadas por ordem decrescente de número de série.

Após esta organização é então feita a conferência de cada receita individualmente, onde caso se verifique algum erro relacionado com o processo de dispensa (como troca de organismo, troca de forma farmacêutico do medicamento, embalagem com número de unidade errada, troca de dosagens entre outros) se proceda á sua correcção.

No final de cada mês são emitidos os verbetes de Identificação para cada lote de receitas, sendo estes carimbados e assinados, seguidamente todo o receituário é acondicionado numa caixa devidamente identificada e enviada por correio para Centro de Conferências de Faturas (CCF).

4.2. Dispensa de Medicamentos por Automedicação e/ou Indicação Farmacêutica

Durante estágio curricular na Farmácia Almeida, verifiquei que a automedicação ou o pedido de aconselhamento farmacêutico é cada vez mais frequente, facto este que se deve ao marketing e publicidade transmitida pelos meios de comunicação social, mas sobretudo devido a factores económicos, pois as taxas moderadoras aplicadas ao sistema de saúde nacional criaram uma barreira no acesso aos médicos e as razões financeiras impedem sobretudo os doentes idosos do simples facto de pedir a prescrição de medicamentos que toma habitualmente.

Deste modo, o farmacêutico deve estar cada vez mais atento às situações de automedicação, pois sendo esta uma instauração de uma terapia medicamentosa por iniciativa própria do doente pode acarretar problemas relacionados com o uso irracional dos medicamentos [1].

Nestas situações o farmacêutico tem o dever de orientar o doente no sentido de perceber se o medicamento por este requerido é o melhor para ele reforçando sempre a ideia do uso racional do medicamento por forma a evitar RAM.

No que se refere à automedicação, o farmacêutico deve ter em consideração que apenas algumas situações são passíveis de automedicação, situações essas que aparecem listadas no Anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, e para as quais apenas devem ser dispensados MNSRM [16].

Por outro lado aquando da dispensa de medicamentos por indicação farmacêutica, este profissional de saúde responsabiliza-se pela selecção do medicamento a dispensar ou pelo eventual tratamento não farmacológico indicado, tendo sempre como objectivo resolver ou aliviar o problema de saúde manifestado pelo utente [1].

A dispensa de MNSRM foi sentida por mim de forma mais complexa que a dispensa de MSRM, pois na Farmácia Almeida os utentes recorrem muitas vezes ao aconselhamento farmacêutico para inúmeras situações e em muitos dos casos eu não sabia o que aconselhar sobretudo por

desconhecimento dos produtos existentes e suas finalidades. Nestes casos tinha o auxílio de todos os colaboradores da farmácia que sempre se mostraram muito acessíveis para qualquer dúvida que me surgisse ou em qualquer situação para a qual eu não encontrasse resposta, explicando-me sempre quais as possíveis alternativas para solucionar o problema apresentado pelo utente.

5. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde

Hoje em dia a farmácia não é apenas o sítio onde recorremos em caso de doença ou surgimento de qualquer outro problema de saúde, mas sim um espaço de bem-estar.

Como tal, para além de medicamentos apresenta uma enorme variedade de outros produtos de saúde e bem-estar geral como produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene, produtos dietéticos e suplementos alimentares, produtos de fitoterapia, dispositivos médicos e medicamentos e produtos de uso veterinário, entre outros.

Apesar do farmacêutico ser um profissional de saúde muito ligado aos medicamentos, apercebi-me que o conhecimento de todos estes produtos é de igual forma importante no dia-a-dia da farmácia, pois é este tipo de produtos que possibilitam maior rentabilidade à farmácia, factor de extrema importância para o suporte financeiro de qualquer organização.

Durante o meu percurso na Farmácia Almeida tive muitas dificuldades nesta área por diversas razões, nomeadamente porque durante todo o de aprendizagem académica não tive contacto com esta realidade e considero bastante importante que houvesse algum tipo de formação nestas áreas nomeadamente, na dermocosmética, fitoterapia e na alimentação infantil, pois foi onde senti mais dificuldades.

5.1. Dermofarmácia, Cosmética e Higiene

Tal como definido no DL n.º 113/2010, 21 de Outubro, um produto cosmético é “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” [17].

Dependendo do tipo de organização de uma farmácia e do seu tipo de utentes, poderá deter um maior ou menor número destes produtos e um maior ou menor número de marcas apresentadas. Na farmácia Almeida estes representam a maioria dos produtos expostos na área de atendimento, encontrando-se divididos em lineares por marca e tipo de produto (produtos capilares, estética e tratamento da pele, entre outros). A sua disposição nos diferentes lineares prende-se a sazonalidade dos mesmos, por exemplo, como o meu estágio

coincido com a altura do verão era dado “lugar cativo” aos produtos solares e pós solares, repelentes de insetos, entre outros.

5.2. Dietéticos e Suplementos Nutricionais

Os produtos dietéticos e os suplementos alimentares são muitas vezes confundidos e tidos como sendo a mesma coisa por parte da população leiga, no entanto são produtos diferentes e com objectivos distintos. Um produto dietético é definido como “produto de natureza alimentar que, possuindo valor nutritivo exclusivo ou predominante, se distingue dos géneros alimentícios correntes pela sua composição particular e para as modificações de ordem física, química ou biológica ou de outras resultantes do seu processo de fabrico e se destina a completar ou substituir parcialmente os alimentos habituais ou a satisfazer as necessidades nutritivas das pessoas, em que o processo normal de assimilação ou o metabolismo estejam perturbados” [18,19].

Já os suplementos alimentares são indiciados pelo DL n.º 74/2010, de 21 de Junho, como produtos de alimentação especial que por definição são “géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo” [19].

Dentro deste grupo podem ainda ser incluídos os produtos de fitoterapia definidos pelo estatuto do medicamento como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas; uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”.

De toda esta gama de produtos, os de maior relevância na farmácia Almeida (pois correspondem aos produtos mais procurados pelos seus utentes) são os dietéticos e os leites infantis, já no que se refere aos produtos fitoterápicos as Arkocápsulas® são os que tem maior relevância. Tive a oportunidade de conhecer um pouco melhor estes produtos pelo facto de ter procedido por diversas à sua dispensa.

5.3. Medicamentos de Uso Veterinário

Embora se trate de medicamentos destinados a animais, a preocupação do farmacêutico em que estes sejam usados de forma segura e racional é a mesma que para os produtos destinados a humanos.

Um medicamento de uso veterinário é “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doença 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” como referido no DL n.º 314/2009 de 28 de outubro [20].

Nesta área o tipo de medicamentos ou dispositivos dispensados são sobretudo destinados a animais de estimação como cães e gatos, nomeadamente para desparasitação interna e externa, anticoncepcionais e suplementos vitamínicos.

5.4. Dispositivos Médicos

Os dispositivos médicos são importantes instrumentos de saúde que englobam um vasto conjunto de produtos, estes são divididos em quatro classes tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da sua concepção técnica e de fabrico [21,22].

Estes produtos são destinados a serem utilizados para fins comuns aos dos medicamentos tais como prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana e devem atingir os seus fins por mecanismos que não se traduzem em acções farmacológicas, metabólicas ou imunológicas, razão pela qual são distinguidos dos medicamentos [21].

São exemplos de dispositivos médicos dispensados na Farmácia inúmeros produtos como fraldas e pensos para incontinência, meias de compressão, pulsos e joelheiras elásticas, algodão e ligaduras, termómetros, preservativos, testes de gravidez, frascos para recolha de urina, entre muitos outros com os quais tive contacto durante a realização do meu estágio.

6. Outros Serviços de Saúde Prestados pela Farmácia

Para além de todas as actividades desempenhadas pelo farmacêutico na farmácia comunitária ao longo deste relatório, este deve ainda criar condições para que a população adquira forma de controlar a sua saúde e agir sobre os factores que a influenciam [1]

Neste âmbito a farmácia almeida presta uma série de outros serviços à população como a medição e avaliação de diferentes parâmetros bioquímicos, e disponibiliza ainda o gabinete clínico para a realização de consultas de nutrição, tendo estas lugar todas as quintas-feiras de manhã e consultas de podologia, realizadas às terças-feiras de tarde com uma periodicidade quinzenal. Sendo estes dois últimos serviços prestados por profissionais externos à equipa da farmácia.

6.1. Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos

A medição e avaliação de parâmetros bioquímicos como a pressão arterial (PA), a glicemia capilar e os níveis de colesterol e triglicéridos, é um serviço a que os utentes dão bastante

importância, segundo a minha interpretação durante o curto período de passagem por esta farmácia. Este é um serviço ao qual as pessoas recorrem frequentemente, pelo facto de rastrearem os seus parâmetros bioquímicos e fisiológicos de forma rápida e credível sentindo-se também acompanhados por um profissional de saúde.

Foram inúmeras as vezes em que medi e avaliei parâmetros como a PA ou a glicemia capilar a utentes que disponham do equipamento de medição em casa, no entanto confessavam preferir efectuar a medição na farmácia muitas vezes só pelo simples facto de falarmos um bocadinho com eles, indicar-mos medidas não farmacológicas a seguirem no caso de os seus valores se encontrarem quase nos limites máximos recomendados e olhar-mos para o registo de valores anteriores por formas a dar-lhes um feedback da sua evolução acerca de um qualquer parâmetro avaliado.

6.1.1. Pressão Arterial (PA)

Em Portugal, existem cerca de dois milhões de hipertensos, onde apenas 50% tem conhecimento de que sofrem desta patologia, apenas 25% estão medicados e apenas 16 % estão controlados [23,24].

A hipertensão arterial (HTA) geralmente é um desordem assintomática e a elevação anormal da pressão dentro das artérias aumenta o risco de perturbações como um eventual acidente vascular cerebral (AVC), a ruptura de um aneurisma, uma insuficiência cardíaca (IC), um enfarte do miocárdio e lesões do rim [25].

Na tabela IX abaixo indicada estão representados os valores de referência de pressão arterial e a sua respectiva classificação, conforme a Fundação Portuguesa de Cardiologia.

Tabela IX. Classificação da Pressão Arterial e seus valores de referência [25].

CLASSIFICAÇÃO	SISTÓLICA OU MÁXIMA (MMHG)	DIASTÓLICA OU MÍNIMA (MMHG)
NORMAL	Até 120	Até 80
PRÉ-HIPERTENSÃO	120 - 139	80 - 89
HIPERTENSÃO ARTERIAL DE ESTÁDIO 1	140 - 159	90 - 99
HIPERTENSÃO ARTERIAL DE ESTÁDIO 2	>160	>100

Hoje sabe-se que a adoção de um estilo de vida saudável pode prevenir o aparecimento da HTA e que a sua deteção e acompanhamento precoces podem reduzir o risco de incidência de doenças cardiovasculares [23,24].

Como tal, pela importância do controlo da PA, todos os dias vários utentes se dirigem à Farmácia Almeida para a avaliação da mesma, e uma vez que este é um serviço gratuito à

população muitos preferem efectuar este controlo na farmácia ao invés de se dirigirem ao centro de saúde ou mesmo efectuarem esta medição nas suas casas.

Durante a realização do meu estágio a medição da PA foi dos parâmetros bioquímicos e biofísicos mais executados por mim, tendo assim realizado inúmeras medições de PA, medição essa que é feita através de um tensiómetro semiautomático, onde se regista sempre *à posteriori* os valores do utente num cartão de seguimento oferecido pela farmácia.

6.1.2. Glicemia Capilar

A Diabetes é uma doença crónica caracterizada por um aumento dos níveis de glicose no sangue, também designado pelo senso comum de “excesso de um açúcar” [26,27]

A glicose é uma molécula que tem origem a partir transformação dos hidratos de carbono pelo nosso organismo e é indispensável ao metabolismo das células como fonte de energia. Existe outra molécula de extrema importância em todo este processo, que é a insulina. A insulina é uma hormona produzida pelo pâncreas, responsável por auxiliar a glucose a passar do sangue para o interior das células, desta forma a diabetes surge quando o pâncreas não tem capacidade de produzir esta hormona em quantidade suficiente, e/ou quando a insulina não actua de modo eficaz, dando assim origem a que o organismo entre em hiperglicemia.

Existem diferentes tipos de diabetes sendo que os mais comuns são a Diabetes tipo 1 e a Diabetes tipo 2.

A Diabetes tipo 1 ainda assim é menos comum que a tipo 2 surgindo normalmente na infância e na adolescência tendo por base uma desordem nas células pancreáticas deixando estas de produzir insulina, aquando desta patologia os doentes terão que ser tratados com insulina durante toda a vida [26].

A Diabetes tipo 2 sendo a mais comum, está sobretudo associada ao excesso de peso e obesidade. Nesta forma de diabetes, o pâncreas tem capacidade de produzir insulina, no entanto, hábitos alimentares e estilos de vida pouco saudáveis fazem com que o organismo se torne resistente à insulina. Este tipo de diabetes é mais comum em pessoas com mais de 40 anos, no entanto devido ao actual problema de obesidade infantil é cada vez mais frequente entre os jovens [26].

Na figura 12 abaixo representada entram-se os valores de referência de glicémia, em jejum e após a refeição.

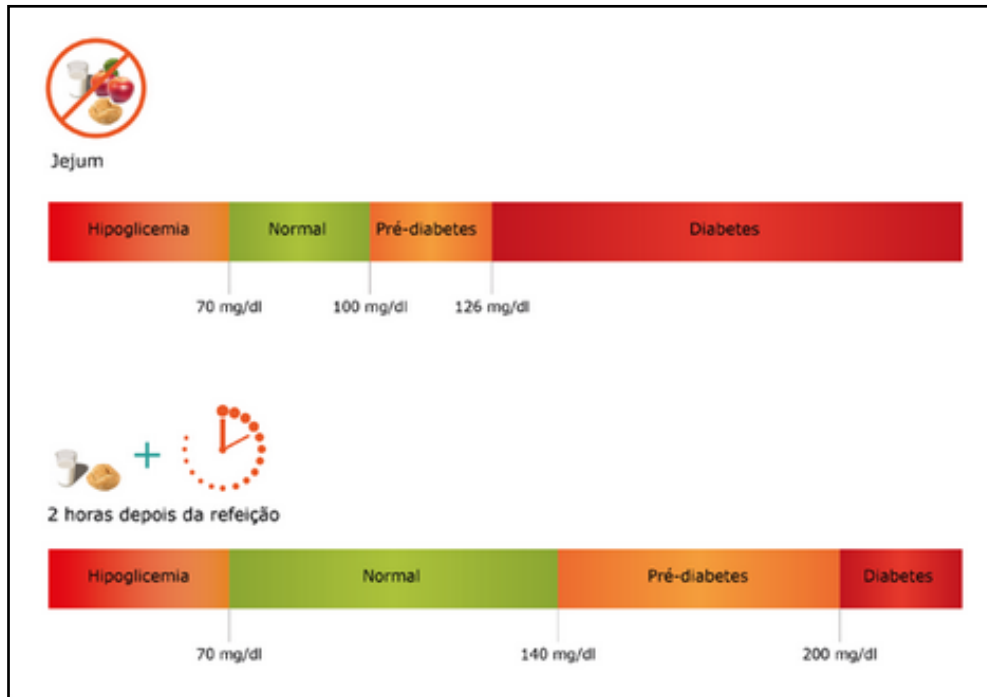


Figura 12. Representação dos valores de referência de glicémia, antes e depois de uma refeição [28].

O teste para avaliação da glicemia capilar realizado na farmácia é um teste simples e rápido. Onde uma gota de sangue do utente, obtida através de uma pequena picada no dedo, é colocada numa tira de teste e em segundos é obtido o valor de glicémia.

Com vista a que os resultados sejam o mais fidedignos possível é sempre recomendado que as pessoas procedam à medição destes valores em jejum, pois aquando de uma medição pós-prandial, os valores diferem consoante o tempo decorrido desde a ingestão de alimentos até à hora da medição e também dependendo do tipo de alimento ingerido.

No período de estágio realizei diversos testes de glicemia capilar, tendo sempre como preocupação as regras de segurança, como a utilização de luvas e a desinfecção das mãos após a medição visto que estava a manusear com fluidos corporais do utente e com material perfuro cortante.

6.1.3. Colesterol Total e Triglicéridos

Dislipidemia é um termo usado para designar todas as anomalias quantitativas ou qualitativas dos lípidos (gorduras) no sangue. Podendo estas manifestar-se de diferentes formas como por um aumento dos triglicéridos (TG's), por um aumento do colesterol total, por uma combinação dos dois factores anteriores e ainda por uma redução dos níveis da HDL [29].

A dislipidemia é um dos mais importantes factores de risco da aterosclerose, a principal causa de morte dos países desenvolvidos, incluindo Portugal. Qualquer tipo de dislipidemia representa, um importante factor de risco cardiovascular, uma vez que a gordura acumulada

nas paredes das artérias pode levar à obstrução parcial ou total do fluxo sanguíneo em qualquer parte do corpo, sendo particularmente problemático aquando do surgimento de trombos em órgãos vitais como o coração e o cérebro.

A Fundação Portuguesa de Cardiologia define colesterol como sendo uma substância natural, produzida em grande parte pelo fígado e presente em todas as células do corpo que em quantidades normais é fundamental ao metabolismo participando por exemplo na constituição das hormonas sexuais e na constituição das membranas das células. No entanto, quando em excesso, conduz a problemas como a aterosclerose” [29].

Existem diferentes tipos de colesterol como o Colesterol LDL que significa em inglês, lipoproteína de baixa densidade, esta sigla representa o comunmente designado “mau colesterol”, pois oxida e deposita-se nas paredes das artérias, originando o seu endurecimento e obstrução.

O Colesterol HDL significa em inglês, lipoproteína de alta densidade e representa o “bom” colesterol, responsável pela remoção do “mau colesterol” do sangue e das paredes das artérias.

Os triglicéridos são por definição componentes de grande parte das gorduras alimentares (animais e vegetais) que quando em excesso no sangue também estão associados a um maior risco cardiovascular [29].

A principal causa deste tipo de desordem metabólica prende-se com factores genéticos, alimentação desequilibrada (rica em gorduras e pobre em fibras e vegetais), obesidade, sedentarismo, insulinoresistência (doentes obesos e diabéticos) entre outros.

Na tabela X estão indicados os valores a ter como referência neste tipo de desordem.

Tabela X. Valores de referência para os diferentes tipos de colesterol e triglicéridos [29].

VALORES RECOMENDADOS (MG/DL)	
COLESTEROL TOTAL	<190
COLESTEROL LDL	<115
COLESTEROL HDL	>40 no homem >45 na mulher
TRIGLICÉRIDOS	<150

Na farmácia Almeida apenas é realizada a medição do colesterol total e triglicéridos, sendo em tudo semelhantes no que se refere aos procedimentos práticos para a sua determinação, uma vez que o equipamento utilizado é o mesmo em ambos os parâmetros, sendo apenas realizado com tiras de teste diferentes. Para tal é feita uma picada no dedo do utente, recolhida uma amostra se sangue por capilaridade e colocada na tira de leitura correspondente ao teste pretendido.

Esta medição é um pouco mais demorada quando comparada com a medição da glicémia capilar, pois tem um período de espera de aproximadamente 2 minutos, período o qual é ao reservado ao diálogo com o utente de modo a aconselhar medidas não farmacológicas adequadas à sua saúde e à sua patologia.

7. Preparação de Medicamentos Manipulados

A grande maioria dos medicamentos disponíveis no mercado através da indústria farmacêutica, não são adequados para todo o tipo de população, por exemplo a população pediátrica.

Deste modo, é importante a adaptação dos medicamentos a cada tipo de doente, sendo estes medicamentos denominados de medicamentos manipulados [1].

As farmácias comunitárias devem garantir a produção e dispensa de medicamentos manipulados por forma a assegurar o tratamento adequado a cada utente. No entanto, nem todas as farmácias procedem à preparação de medicamentos manipulados, não se justificando a sua produção, devido ao número reduzido de prescrições.

A Portaria nº 769/2004, de 2 de Junho refere as boas práticas a seguir aquando da preparação de medicamentos manipulados em farmácia comunitária de modo a assegurar a qualidade e a segurança dos mesmos, pois só assim se assegura a saúde e bem-estar do doente e da saúde pública [30].

Durante o decorrer do meu estágio não procedi à realização de nenhum medicamento manipulado, contudo foi-me dado a conhecer todo o material e matérias-primas existente no laboratório, qual a bibliografia a seguir, (como a Farmacopeia Portuguesa e o Formulário Galénico Português) e as fichas de registo a preencher aquando preparação de medicamentos manipulados.

8. Conclusões

A realização do estágio curricular em farmácia comunitária representou um período de grande importância e relevância para a minha formação, tanto curricular e científica como pessoal. Pois ao passar da teoria à prática apercebi-me da real importância dos conhecimentos adquiridos durante toda a formação académica, além de que me apercebi que todos os ensinamentos e conhecimentos adquiridos nestes 5 anos de percurso representam apenas uma pequena parte de todo um universo de conhecimentos que o farmacêutico deve dominar de modo a aconselhar de forma responsável e segura os seus utentes.

Durante a minha passagem pela Farmácia Almeida, nunca tive a situação de alguém não querer ser atendido por mim por ser estagiária, no entanto notei de forma clara que as pessoas se sentem muito mais à vontade com quem já conhecem e que a confiança depositada nos profissionais de saúde é enorme, aumentando assim a nossa responsabilidade. Senti que evolui muito durante o meu estágio e que todos dias eram dias de aprendizagem, aprendendo tanto com todos os colaboradores que me integraram na equipa como se eu fizesse parte dela, como com os utentes, que também têm muito para nos ensinar.

9. Referências

- [1] Conselho Nacional da Qualidade. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). 3ª Edição. 2009.
- [2] Deliberação n.º2473/2007, de 28 de Novembro. Áreas mínimas das farmácias de oficina e requisitos de funcionamento dos postos farmacêuticos móveis, pp. 1-5, Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2010.
- [3] Decreto-Lei n. 307/2007, de 31 de Agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- [4] Pedro Ivo Mota, Análise da Aplicação Informática: SIFARMA. Março, 2004.
- [5] Associação Nacional das Farmácias (ANF). Areas de actuação da ANF. Disponível em: http://www.anf.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=38&Itemid=120 (acedido a 29 de Novembro de 2014).
- [6] Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Estatuto do medicamento. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- [7] Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de Agosto. Procede à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º307/2007, d 31 de Agosto, que estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- [8] Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf (acedido a 29.01.2015).
- [9] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Farmacovigilância. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA#P1 (acedido a 30.12.2014).
- [10] Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro. Aprova os modelos de receita médica, no âmbito da regulamentação da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- [11] Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio. Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica e as condições de dispensa de medicamentos, bem como define as obrigações de informação a prestar aos utentes. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

[12] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRES_CRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_dispensa.pdf (acedido a 30.01.2015).

[13] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Disponível em: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAI_SOBRE/SAIBA_MAI_ARQUIVO/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf (acedido a 30.01.2015).

[14] Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

[15] Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio. Aprova o regime geral das participações do Estado no preço dos medicamentos, altera as regras a que obedece a avaliação prévia de medicamentos para aquisição pelos hospitais do Serviço Nacional de Saúde, procedendo à primeira alteração ao Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, e modifica o regime de formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados, procedendo à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 65/2007, de 14 de Março. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

[16] Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. Revoga o anexo ao despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro - lista das situações de automedicação. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

[17] Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro, Diário da República, 1.ª série – N.º 205, pp. 1-49, Ministério da Saúde, 2010.

[18] Decreto n.º 315/70, I Série nº 157, pp 892-894, Ministério da Economia e da Saúde e da Assistência, 1970.

[19] Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, Diário da República, 1.ª série – N.º 118, pp. 2198-2201, Ministério da agricultura, desenvolvimento rural e das pescas, 2010.

[20] Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, Diário da República, 1.ª série – N.º 209, pp. 8106-8215, Ministério da agricultura, do desenvolvimento rural e das pescas, 2009.

[21] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Dispositivos médicos. Disponível em: [\[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS\]](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS) (acedido a 02.02.2015).

[22] Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respectivos acessórios e transpõe para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

[23] Ministério da saúde. Portal da saúde. Hipertensão arterial. Disponível em: <http://www.portaldasauade.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/doencas/doencas+do+aparelho+circulatorio/hipertensao+arterial.htm> (acedido a 02.02.2015).

[24] Fundação Portuguesa de Cardiologia. Hipertensão. Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/hipertensao/> (acedido a 11.02.2015).

[25] Manual Merck. Hipertensão arterial. Disponível em: <http://www.manualmerck.net/?id=51> (acedido a 09.02.2015).

[26] Fundação Portuguesa de Cardiologia. Diabetes. Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/diabetes/> (acedido a 09.02.2015).

[27] Ministério da saúde. Portal da saúde. Diabetes. Disponível em: <http://www.portaldasauade.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/doencas/doencas+crônicas/diabetes.htm> (acedido a 09.02.2015).

[28] Associação Portuguesa dos Diabéticos de Portugal. Portal da diabetes. Valores de Referência. Disponível em: <http://www.apdp.pt/diabetes/a-pessoa-com-diabetes/valores-de-referencia>. (acedido a 03.03.2015).

[29] Fundação Portuguesa de Cardiologia. Dislipidemia. Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia/> (acedido a 02.03.2015).

[30] Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.

Capítulo III - Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Os serviços farmacêuticos hospitalares (SFH) constituem uma área fundamental e de extrema importância para o bom funcionamento de uma unidade de saúde hospitalar, pois asseguram a terapêutica medicamentosa aos seus doentes, assegurando também a qualidade, eficácia e segurança da mesma [1].

São responsabilidades dos SFH a gestão dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos (como dispositivos médicos e matérias primas), a implementação e monitorização da política dos medicamentos, definida no formulário hospitalar nacional de medicamentos (FHNM) e pela comissão de farmácia e terapêutica (CFT), a gestão dos medicamentos experimentais e dos dispositivos utilizados para a administração dos mesmos [1].

O meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar teve lugar nos serviços farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB), tendo este decorrido entre o dia 01-09-2014 e 24-10-2014. No presente relatório são descritas todas as actividades desenvolvidas e os conhecimentos adquiridos no decorrer desta experiência profissionalizante.

O CHCB é constituído por três organizações, sendo elas o Hospital Distrital Pêro da Covilhã, o Hospital Distrital do Fundão e o Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental da Covilhã [2].

Os serviços farmacêuticos do CHCB estão centrados no Hospital Pêro da Covilhã, sendo que existe também uma farmácia satélite no Hospital do Fundão, onde permanece um farmacêutico, um técnico de diagnóstico e terapêutica (TDT) e um assistente operacional (AO). Os serviços farmacêuticos centralizados são constituídos por um maior número de profissionais, onde se encontram 9 farmacêuticos, 8 AO, 5 TDT e 1 assistente técnico (AT).

A área abrangida pelo CHCB inclui a população de uma extensa área territorial que comporta cerca de 100.000 habitantes, oriundos dos concelhos da Covilhã, Fundão, Belmonte e Penamacor. Desta forma, este centro hospitalar é considerado a maior e mais sofisticada unidade de saúde de toda esta região [2].

O CHCB, sendo uma unidade de saúde de referência, tem como missão prestar cuidados de saúde com eficiência, qualidade, em tempo útil e a custos socialmente comportáveis, a toda a população abrangida pela sua área de influência e a todos os cidadãos em geral [2]. Aposta ainda no desenvolvimento de ensino de alta qualidade, por ser o hospital nuclear da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (FCS-UBI), e participa também no ensino pré- e pós-graduado, em colaboração com Escolas Superiores de Enfermagem e Escolas Superiores de Tecnologia de Saúde e outras com as quais venham a ser celebrados protocolos [2].

De forma a garantir um serviço de qualidade, o CHCB submeteu-se a um processo de acreditação pela *Joint Commission International* (JCI), tendo sido acreditado pela primeira vez em 2010 e re-acreditado pela mesma instituição em 2013, por um período de 3 anos [2].

Para além desta acreditação internacional, o CHCB tem ainda um certificado de qualidade atribuído a 12 serviços pelo cumprimento da norma europeia ISO 9001:2008, sendo eles: a consultas externa, a anatomia patológica, a patologia clínica, a imunohemoterapia, os serviços farmacêuticos, o gabinete de gestão da qualidade, os recursos humanos, o núcleo de formação, o serviço de instalações e equipamentos, a unidade de medicina reprodutiva e, mais recentemente, a unidade de cuidados intensivos e a pediatria, sendo que esta última garantiu a certificação em todas as áreas que vão desde a neonatologia à urgência pediátrica, internamento e consulta externa [2].

Deste modo a certificação junta-se à acreditação da JCI servindo ambas para garantir que todas as actividades cumprem os requisitos de qualidade e segurança do doente, baseados nas melhores práticas internacionais [2].

2. Logística Hospitalar

A gestão de medicamentos compreende um conjunto de procedimentos realizados pelos SFH que assumem extrema importância, pois garantem a disponibilização adequada e no tempo certo dos bens (medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos) aos doentes do hospital [1].

O principal objectivo da gestão, aprovisionamento e logística integrada é a satisfação das necessidades terapêuticas dos doentes tendo em conta a melhor utilização dos recursos disponíveis.

A logística hospitalar é crucial, não só em termos de disponibilização adequada de bens, mas também a nível económico, merecendo uma atenção cuidadosa por parte do farmacêutico inerente a este sector, pois os recursos económicos envolvidos apresentam cada vez mais relevância na gestão global de uma unidade de saúde hospitalar [3].

Para além das preocupações económicas, o profissional de saúde responsável pelo sector de gestão e logística, tem a seu cargo outras funções não menos importantes e que permitem posteriormente um bom funcionamento de todas as áreas inerentes à farmácia hospitalar, como sendo a gestão de *stocks*, elaboração de previsões de consumo realizadas de acordo com o tipo de medicamento (uso regular, uso esporádico, destinado a patologia rara), a elaboração de pedidos de compra e notas de encomenda, e aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos, quer sejam para uso esporádico e/ou baixo consumo, necessitem de autorização de utilização especial (AUE) ou contenham substâncias estupefacientes e psicotrópicas [3].

No que se refere aos *stocks* dos SF, estes são controlados informaticamente através de uma plataforma onde toda a informação está armazenada em suporte electrónico, havendo registo

de todos os movimentos efectuados. No CHCB o sistema encontra-se totalmente informatizado desde 2004 através da aplicação Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM) [1][4].

A gestão de medicamentos abrange diversas actividades, tendo início na selecção, aquisição e armazenamento, passando pela distribuição e terminando na administração do medicamento ao doente [1].

2.1. Selecção e Aquisição

A selecção e aquisição de medicamentos são duas actividades que se complementam. O processo de selecção é da responsabilidade da CFT (da qual faz parte o farmacêutico afecto a este sector), tendo por base o FHNM e o guia terapêutico do CHCB, encontrando-se este último de acordo com as necessidades terapêuticas dos doentes do hospital e com factores fármaco-económicos [1][5].

Quando existem situações em que é necessária a utilização de medicamentos não incluídos no FHNM, por serem considerados vantajosos terapeuticamente e também a nível fármaco-económico, é feita uma proposta à CFT que é posteriormente analisada por esta, e se for considerado pertinente, o medicamento é então incluído no guia farmacoterapêutico do hospital. Guia este, que contempla assim toda a medicação que pode ser prescrita na instituição hospitalar, desde os medicamentos seleccionados do FHNM aos aprovados pela CFT [5].

O processo de aquisição é realizado tendo por base a elaboração de estimativas de consumo, avaliando tendências, com base na média de consumo mensal do ano em curso e no consumo do mês anterior [5].

Todos os medicamentos e produtos farmacêuticos a adquirir estão em constante avaliação e actualização através de indicadores de gestão, como o ponto de encomenda, *stock* máximo e mínimo, e também a quantidade a adquirir [5].

No CHCB são elaborados diariamente pedidos de compra, por via electrónica, ao serviço de logística hospitalar (SLH), que procede à validação e emissão das respectivas notas de encomenda, sendo estas elaboradas com base na lista de produtos que se encontram abaixo do ponto de encomenda.

Existem alguns grupos de medicamentos onde é necessário o preenchimento de documentos específicos para além da nota de encomenda para que possam ser adquiridos, como é o caso dos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, nos quais é obrigatório o preenchimento do Anexo VII, tal como rege o Decreto Regulamentar (DR) n.º 61/94, de 12 de Outubro, que regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro [5].

O farmacêutico responsável por este sector dispõe de diferentes vias para aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos. Deste modo, é importante que estas sejam constantemente avaliadas, para que se consigam as melhores condições de aquisição.

Durante a realização do meu estágio curricular, não participei activamente nas tarefas afectas ao sector de aquisição e logística hospitalar, tendo sido o meu contacto na forma de

comunicação oral, onde me foi explicado pelo farmacêutico responsável da área como tudo se processa.

2.2. Recepção e Conferência dos Produtos Adquiridos

A recepção de mercadorias nos SF é realizada em local adequado, individualizado e concebido para o efeito, que apresenta algumas características físicas bastante importantes como o acesso directo ao exterior (com a existência de um cais de descargas), fácil acesso ao armazém central dos SF e uma área suficiente para a recepção de encomendas de grande volume [1].

É neste local que se encontram todas as encomendas recepcionadas antes de conferidas, à excepção dos produtos termolábeis que aguardam conferência na câmara frigorífica [6].

No CHCB são recepcionadas encomendas diariamente, recepção essa que é responsabilidade dos SLH. Após a entrada da encomenda a mesma é conferida pelos SFH em articulação com os SLH, sendo a conferência das encomendas efectuada por um TDT em conjunto com um representante dos SLH e com o auxílio de um AO [6].

A conferência de encomendas consiste numa avaliação qualitativa e quantitativa dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos recepcionados, através da confirmação da identidade (códigos), quantidade, lote e validade de cada um dos produtos. Esta confirmação é feita através da comparação da guia de remessa com a nota de encomenda e com cada um dos produtos fisicamente presentes [1][6].

No caso de medicamentos hemoderivados, para além dos parâmetros acima indicados é ainda necessária a conferência dos boletins de análise e dos certificados de aprovação emitidos pela INFARMED, ficando estes arquivados juntamente com a respectiva factura [1][6].

Após a conferência, a guia de remessa original, depois de assinada pelo TDT, é arquivada pelos SLH ficando o duplicado nos SF.

Posteriormente, todos os medicamentos e restantes produtos são devidamente armazenados tendo em conta as Boas Práticas de Farmácia Hospitalar [1][6].

No decorrer do meu estágio tive oportunidade de assistir e participar no procedimento de recepção de encomendas, verificando quantidades, validades e lotes de diversos medicamentos.

2.3. Armazenamento

O armazenamento é uma parte essencial e de extrema importância nos SFH, pois contribui para a correcta manutenção e garantia da qualidade de todos os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos. Para tal, é necessário que o armazém obedeça a certas condições de luminosidade (protecção da luz solar directa), temperatura (máximo de 25 °C), humidade (inferior a 60 %) e espaço [1][3].

Os SF do CHCB têm um armazém central e vários armazéns afectos a cada sector, articulados com o armazém central, sendo estes, o armazém do sector de ambulatório, da dose unitária,

da farmacotecnia, o armazém satélite do Hospital do Fundão e o *Pyxis*TM (distribuição semi-automática do medicamento), estando estes últimos distribuídos por vários serviços como a urgência geral, a urgência pediátrica, o bloco operatório e a unidade de cuidados agudos diferenciados (UCAD).

Sempre que tal seja justificado, é feita uma nova rotulagem dos medicamentos recepcionados (medicamentos que não contêm toda a informação para a distribuição em dose unitária, nomeadamente a denominação por DCI, identificação da dose, lote e validade) previamente ao seu armazenamento. Não necessitam de ser rotulados artigos que saem em grandes quantidades para o sector ambulatório, bem como formas orais que se destinam a ser dispensadas pela embaladora *Fast Dispensing System* (FDS) [7].

Cada medicamento é arrumado no respectivo local de acordo com O FEFO, onde os medicamentos de menor prazo de validade são colocados em primeiro lugar para serem consumidos primeiramente [3][7].

2.3.1. Armazenamento Geral

É no armazém central que se encontra a maioria dos medicamentos. Este é constituído por várias prateleiras deslizantes, de modo a rentabilizar o espaço disponível. Nele, os vários medicamentos encontram-se organizados por ordem alfabética da sua DCI, e divididos em diferentes grupos: medicamentos gerais, leites para o serviço de pediatria, contraceptivos, hemoderivados, estomatologia, medicamentos com saída em ambulatório, antibióticos, tuberculoestáticos, material de penso, colírios e anestésicos. Para além deste sistema de divisão e organização, existem armários para nutrição entérica e parentérica, estantes de reserva, para armazenamento de excedentes que não tenham espaço disponível nas respectivas prateleiras, e gavetas de apoio onde se encontram os medicamentos de maior rotatividade, facilitando assim o seu acesso [7].

2.3.2. Armazenamento em Condições Especiais

Existem certos medicamentos e produtos farmacêuticos que, devido às suas características particulares, necessitam de condições especiais de armazenamento de forma a maximizar a sua segurança. Destes fazem parte, os citotóxicos, os MEP, os injectáveis de grande volume, os inflamáveis, os medicamentos termolábeis, os que necessitam de refrigeração/congelação e as matérias-primas/substâncias químicas perigosas [3].

No caso dos medicamentos citotóxicos, são armazenados numa estante preparada para o efeito, separada dos restantes medicamentos, devidamente identificada e que possui uma barreira de protecção por forma a evitar a queda accidental deste tipo de medicamentos [3]. Existe também um *kit* de emergência em local visível destinado à utilização em caso de derrame deste tipo de produtos [3].

No que se refere aos MEP estes encontram-se em local reservado, armazenados em cofre fechado com sistema de dupla fechadura [3].

Existem outras zonas, situadas fora do armazém central mas contíguas a este, que são reservadas ao armazenamento dos injectáveis de grande volume, desinfectantes, inflamáveis e produtos termolábeis.

Os produtos termolábeis que exigem conservação no frio são armazenados na câmara frigorífica ou, caso seja necessário, na arca congeladora, sendo que, quando saem dos SF são devidamente identificados com a designação “guardar no frigorífico” [7].

Os produtos inflamáveis encontram-se acondicionados em local individualizado e, devidamente sinalizado, dotado de porta corta-fogo de fecho automático, com abertura para fora, paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo, chão impermeável, inclinado, rebaixado e que drena para uma bacia colectora, não ligada ao esgoto. Esta sala possui ainda um detector de fumo, um sistema de ventilação e um chuveiro de deflagração automática [3][7].

Durante o meu estágio no sector do armazém, tive a oportunidade de participar no armazenamento dos diferentes tipos de medicamentos, tendo em conta os princípios das boas práticas, nomeadamente respeitando sempre o princípio FEFO.

2.4. Controlo de *Stocks* e de Prazos de Validade

2.4.1. Controlo interno do *stock* dos armazéns dos serviços farmacêuticos

Quanto ao controlo dos prazos de validade dos medicamentos, este é realizado mensalmente para todos os armazéns através de auditorias qualitativas, nas quais se identifica a existência de artigos cuja validade termine num prazo de 4 meses (realçando a data de validade com caneta fluorescente) e procede-se à monitorização dos artigos cujo término de validade ocorra num período de 1 mês [8].

Para além das auditorias qualitativas, também se realizam diariamente auditorias quantitativas, nas quais se procede à conferência de *stocks* de artigos tendo em conta o princípio ABC, que permite identificar os produtos que necessitam de uma maior atenção e tratamento adequado. Posteriormente, compara-se o resultado da contagem com o *stock* informático, proporcionando desta forma uma gestão pormenorizada dos produtos e despistando possíveis erros. Assim, ocorre um maior controlo e correção de não conformidades que possam existir. Relativamente ao controlo das validades e *stocks* de medicamentos existentes nos serviços clínicos (SC), estes são realizados trimestralmente [8].

Ainda neste contexto, e com a finalidade de diminuir os erros no circuito do medicamento, os SF do CHCB desenvolveram uma sinalética integrada na metodologia de armazenamento, que permite distinguir com maior facilidade medicamentos idênticos. Por exemplo, para o mesmo medicamento disponível em dosagens diferentes e armazenado na mesma gaveta, utilizam-se cores indicativas de dosagem: vermelho (dosagem mais alta), amarelo (dosagem intermédia) e verde (dosagem mais baixa). Por sua vez, os medicamentos definidos como potencialmente

perigosos e de elevado risco para o doente são sinalizados com o sinal de perigo. Já os medicamentos com embalagens idênticas quando armazenados na mesma gaveta, ou lado a lado na prateleira, são sinalizados com o sinal rodoviário de “STOP”. Também para os fármacos com nomes idênticos (“*look-alike, sound-alike*”) é enfatizada a porção do nome que difere com letra maiúscula [8].

Neste sector, durante o estágio, participei numa auditoria qualitativa ao armazém central dos SF, através da monitorização dos artigos cuja validade terminava no período de 1 mês. Participei também em diferentes auditorias quantitativas através da contagem e verificação de *stocks* no armazém central.

2.4.2. Controlo Externo dos *Stocks* nos Serviços Clínicos

O controlo de validades e das condições de conservação dos medicamentos nos SC é importante na medida em que o sistema informático existente (CPC) não possibilita a retirada de uma listagem das validades de medicamentos fornecidas aos SH. Desta forma, para que seja possível o controlo das validades, condições de conservação e quantidades dos medicamentos, o TDT retira uma listagem dos medicamentos existentes nos SC que contém o *stock* ideal de medicamentos do serviço. Posteriormente dirige-se ao serviço em causa para verificar os *stocks* existentes e respectivas validades e condições de conservação [9].

O controlo de *stocks* nos SC deve ser feito na presença do enfermeiro chefe ou de um enfermeiro designado por este e o técnico deverá ser auxiliado por um AO [9].

O controlo dos medicamentos existentes em cada serviço deve ser feito trimestralmente, verificando todos os SH até ao total de uma ronda [9].

Os medicamentos que apresentam alterações, má conservação ou validade expirada, devem ser retirados do serviço e colocados em contentor próprio para posterior incineração [9].

No decorrer da minha experiência nos SF do CHCB, participei numa auditoria realizada ao serviço de ginecologia, onde verifiquei as quantidades, validades e condições de conservação de todos os medicamentos existentes neste serviço.

3. Distribuição de Medicamentos

A distribuição de medicamentos é uma das principais funções da farmácia hospitalar, e é através dos diferentes tipos de distribuição que chega a cada doente o medicamento correcto, na quantidade e qualidade certas.

É a partir do armazém central dos SF que começa todo o circuito de distribuição dos medicamentos, pois é através deste que os medicamentos são encaminhados para cada um dos armazéns periféricos e para os serviços utilizadores, sendo a distribuição feita por resposta a requisição electrónica [7].

No CHCB a distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos é levada a cabo através de diferentes sistemas de distribuição como o sistema de distribuição tradicional, o sistema de reposição de *stocks* nivelados, a distribuição semi-automática através do sistema *Pyxis*TM, a distribuição em dose unitária e a distribuição afectada ao sector de ambulatório [7].

3.1. Distribuição Tradicional ou Clássica

O sistema de distribuição tradicional ou clássica é realizado para os stocks de apoio existentes nos SC.

Este sistema de distribuição inicia-se através do estabelecimento dos perfis de consumo para cada um dos serviços utilizadores, estabelecendo-se assim, o stock pré-definido que existirá no serviço, sendo este acordado entre o farmacêutico responsável pela distribuição tradicional, o director de serviço, e o enfermeiro chefe (ou por acordo entre as diversas áreas dos SF, no caso dos armazéns periféricos) [7].

A reposição é realizada como resposta a requisição electrónica realizada pelo enfermeiro chefe, ou outro no qual este delegue essa competência, ou, no caso dos armazéns periféricos pelo técnico, ou farmacêutico responsável pelo sector [7][10].

Quando gerada informaticamente, a requisição é impressa e aviada pelo TDT afecto ao armazém central, ou pelo AO, sob a supervisão do primeiro. Os pedidos de reposição de stock gerados são atendidos no próprio dia quando dão entrada até às 14 h. Caso contrário, o pedido é realizado no dia seguinte [7][10].

A preparação da medicação consiste em colocá-la de forma individualizada em sacos agrafados, dividida por cada SC. No que diz respeito à preparação de medicamentos termolábeis estes são de igual forma colocados em sacos agrafados, no entanto, enquanto não seguem para os serviços ficam armazenados na câmara frigorífica e cada saco é identificado com uma etiqueta com a indicação “Guardar no frio”.

Depois de preparados os pedidos, o técnico procede à conferência da medicação e é dada saída dos produtos no sistema informático, sendo os produtos transportados por um AO aos respectivos SC [7][10].

No que respeita à distribuição clássica, durante o meu estágio tive oportunidade de participar por diversas vezes na preparação da medicação requisitada pelos vários SC.

3.2. Sistema de Reposição de Níveis de Stock por Carregamento e Troca de Carros

Neste tipo de distribuição por reposição por troca de carros, a principal diferença da distribuição tradicional é o facto de a reposição ser efectuada em carros, onde existem compartimentos para armazenar os medicamentos [10]. Nestes compartimentos estão indicadas as quantidades que devem constar de cada medicamento, sendo a reposição feita

até esse nível. A reposição dos medicamentos nos carros é realizada com recurso a um leitor óptico (PDA) que permite a saída imediata dos produtos do armazém no sistema informático, imputando-os directamente ao serviço clínico utilizador. Depois de carregado, o carro é levado por um assistente operacional dos SF ao respectivo serviço nos dias e horas acordados e trocado por outro, que é trazido para o armazém central da farmácia [7][10].

O controlo dos prazos de validade para cada medicamento presente em cada carro é efetuado mensalmente. De referir que a reposição de stocks destes carros tem dias predefinidos [7].

No CHCB, existem diversos carros de reposição para os vários serviços, entre os quais, a neonatologia, a unidade de cirurgia de ambulatório, a urgência obstétrica, a unidade de acidentes vasculares cerebrais (UAVC), a unidade de cuidados intensivos (UCI) e a viatura médica de emergência e reanimação (VMER) [7]. De salientar ainda que para a UAVC e para a UCI existem dois carros, sendo que quando um dos carros é encaminhado para os SF para ser reabastecido, o outro carro, já preparado, é enviado de imediato para o respectivo serviço [7].

No CHCB, existem dias estabelecidos para a troca de carros de cada SC, nomeadamente:

UCI - Segunda, Quarta e Sexta-feira

UAVC - Quarta-feira

Neonatologia - Segunda e Quinta-feira

Unidade de Cirurgia Ambulatório - Segunda-feira

Urgência Pediátrica - Quarta-feira

Urgência Obstétrica - Terça e Sexta-feira

VMER - Quarta-feira

No decorrer do meu estágio tive oportunidade de efectuar a reposição de medicamentos de vários carros de reposição para os vários serviços, com recurso ao PDA.

3.3. Distribuição Semi-automática através do Sistema *Pyxis*TM

O *Pyxis*TM é um dispositivo semi-automático de dispensa de medicamentos que se encontra situado em alguns SC do CHCB. Este dispositivo apresenta um stock definido qualitativa e quantitativamente entre o farmacêutico responsável pela logística, o enfermeiro chefe e o director de serviço de cada unidade, para tal são estabelecido os stocks máximo e mínimo de cada medicamento nele contido e a periodicidade de reposição, tendo em conta o perfil de consumo de cada unidade [11].

Sempre que um medicamento é removido do *Pyxis*TM, por um membro da equipa de enfermagem, é gerado um consumo ao qual se tem acesso a partir dos SF, de modo a saber-se quais os medicamentos que são necessários repor nos diferentes *Pyxis*TM e em que quantidades.

O CHCB dispõe deste sistema para os seguintes serviços: bloco operatório, UCAD, urgência geral e urgência pediátrica. É importante referir que mensalmente é emitida uma lista de medicamentos cuja validade esteja prestes a expirar, sendo estes medicamentos posteriormente recolhidos.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de visitar todos os *Pyxis*TM e auxiliar na sua reposição, efectuando a contagem dos medicamentos contidos nas gavetas e na conferência dos respectivos prazos de validade.

3.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)

O sistema DIDDU é um sistema de distribuição de medicamentos em dose individual unitária para um período de 24h aplicado apenas aos doentes internados nos serviços hospitalares [1] Este sistema surge como forma de aumentar a segurança no circuito do medicamento, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir os riscos de interações, racionalizar a terapêutica, permitir aos enfermeiros maior dedicação aos cuidados dos doentes e menos aos aspetos de gestão relacionados com os medicamentos, permitindo ainda uma melhor atribuição de custos aos SC e reduzir os desperdícios [1,3,12].

Todo este processo de distribuição é iniciado através de uma prescrição médica que deve ser informatizada, e é devidamente validada pelo farmacêutico.

Este processo de validação consiste na avaliação de vários aspectos com vista a detectar eventuais duplicações de medicação, interações medicamentosas, alergias, erros nas doses, vias de administração ou frequência de administração entre outros aspectos como a prescrição de antibióticos de uso restrito sem que tenha sido preenchida a respectiva justificação.

Após validação da prescrição médica pelo farmacêutico responsável, este procede à emissão do mapa de distribuição de cada SC, para posterior preparação da medicação.

A medicação é preparada em blocos de cassetes, onde cada bloco corresponde a um SC e cada cassete corresponde a um doente. As cassetes encontram-se divididas em em quatro compartimentos onde no primeiro é colocada a medicação da manhã, no segundo a medicação da hora de almoço, no terceiro a medicação da tarde e da noite e no último a medicação a administrar em casos SOS. Para que não hajam erros as cassetes são identificadas com o nome do doente, o seu número de processo, número da cama e data de administração da medicação. Caso existam doentes com nomes idênticos, é colocada uma etiqueta na cassete de cada doente com a informação “Nomes Idênticos”, para que no acto da administração a equipa de enfermagem fique alerta, de modo a não ocorrerem erros.

Existe alguma medicação que devido às suas dimensões por exemplo, não cabe nas cassetes, nestes casos é enviada em caixotes identificados com o SC e a medicação é também identificada com a etiqueta do doente a quem se destina.

No CHCB, a preparação dos medicamentos é feita através do KARDEX e do FDS, por um TDT com auxílio de um AO. Após a preparação da medicação por partes destes, os blocos das cassetes seguem para a sala de validação da DDDU, onde se encontra o farmacêutico que verifica toda a medicação preparada de forma a não haver erros, é também da responsabilidade do farmacêutico todas as alterações de medicação que sejam necessárias fazer posteriormente até que a medicação seja enviada ao serviço.

Após a conferência de todas as cassetes, o farmacêutico autoriza o seu transporte para o respectivo SC e procede à imputação de custos no sistema informático ao respectivo serviço.

A entrega da medicação aos SC é realizada por um AO dos SF nos horários pré estabelecidos.

No CHCB os que dispõem deste sistema de distribuição são:

- Cirurgia 1
- Cirurgia 2
- Psiquiatria
- UCAD
- UAVC
- UCI
- Medicina 1
- Medicina 2
- Pneumologia
- Especialidades cirúrgicas
- Pediatria
- Gastrenterologia
- Especialidades médicas
- Ortopedia
- Ginecologia
- Obstetrícia [12]

No decorrer do meu estágio procedi à conferência das cassetes de medicação, tendo conferido a medicação de todos os serviços que dispõem da DDDU.

3.5. Distribuição em Regime de Ambulatório

A distribuição em regime de ambulatório é uma mais-valia para o tratamento dos doentes hospitalares, pois permite que estes deem continuidade ao tratamento no seu ambiente familiar. Além disso, representando também uma mais-valia a nível hospitalar pela diminuição de custos relacionados com os tempos de internamento.

A dispensa de medicamentos a doentes em regime ambulatório, por parte dos SF hospitalares, surge da necessidade de se fazer face a situações de emergência em que o seu fornecimento

não seja assegurado pelas farmácias comunitárias, bem como da necessidade de vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas, e terapêuticas prescritas em estabelecimentos de cuidados de saúde diferenciados [3].

Este tipo de distribuição deverá ser realizada em condições próprias para que sejam cumpridos os objectivos desejados. Desta forma, a sala de trabalho está bem iluminada, com temperatura e humidade adequadas à correcta conservação dos medicamentos e proporcionando também o bem-estar do utente [1]. Para além disso, este sector dispõe ainda de um pequeno armazém constituído por armários, dois frigoríficos, um dispensador automatizado, o *Consis*, e um cofre metálico de dupla fechadura, onde se encontram armazenados alguns MEP.

No CHCB, o serviço de ambulatório dos SF é responsável pela dispensa gratuita de medicamentos a doentes provenientes das consultas externas, hospital de dia e internamento no momento da alta e excepcionalmente do serviço de urgência. Essa dispensa compreende medicamentos cujo fornecimento se encontra abrangido pela legislação ou autorizado pelo conselho de administração (CA) [13].

A distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório, pelos SF hospitalares resulta da necessidade de haver um maior controlo e vigilância em determinadas terapêuticas, devido à possível ocorrência de efeitos secundários graves, à necessidade de assegurar uma boa adesão à terapêutica deste doente e também pelo facto de a comparticipação de certos medicamentos só ser a 100% se forem dispensados pelos SF hospitalares. Para além disto podem ainda ser cedidos medicamentos biológicos a doentes de outras instituições públicas ou privadas desde que estejam ao abrigo do despacho nº 18419/2010, de 2 de Dezembro [13].

Este sector é ainda responsável pela distribuição e dispensa de medicamentos sujeitos a circuitos especiais, como os psicotrópicos, estupefacientes e os hemoderivados, ou derivados do plasma.

De modo a compreender o enquadramento legal deste sector, tive contacto com a legislação em vigor, nomeadamente os Decretos-Lei que legislam as patologias passíveis de distribuir em regime ambulatório. Como tive oportunidade de verificar, a dispensa de medicamentos em ambulatório hospitalar nos SF do CHCB, está de acordo com a Circular Normativa nº 01/CD/2012 elaborada pelo INFARMED, no âmbito do Despacho nº13382/2012, de 12 de Outubro.

O processo de distribuição em ambulatório é iniciado tendo em conta a prescrição médica, podendo esta ser electrónica ou em papel.

Esta prescrição deve apresentar determinadas informações como a identificação do doente e do médico, a indicação de que foi emitida no CHCB, a data de emissão e os medicamentos prescritos por DCI. Este pode ainda contemplar a duração do tratamento, ou a data da próxima consulta, informando sobre o número total de unidades a dispensar.

No acto da dispensa o farmacêutico afecto ao sector de ambulatório procede à validação da prescrição avaliando aspectos como a dose e a quantidade a dispensar. Dispensa essa que

pode efectuada ao utente ou ao seu cuidador. Quando a dispensa é efectuada ao doente, este deve ser identificado através do cartão de cidadão ou número de utente. No caso de a medicação ser cedida ao cuidador, este terá que mostrar a sua identificação e a do doente [13].

O farmacêutico deve assumir medidas que procurem evitar o desperdício da medicação disponibilizada aos utentes, nomeadamente exercendo um controlo apertado sobre a medicação fornecida. Assim, para situações em situações de tratamentos prolongados apenas são fornecidos medicamentos para um período mensal de tratamento, excepto no caso dos contraceptivos orais, para os quais se pode ceder medicação correspondente a 3 meses, e para doentes que residam a uma distância superior a 25 km, para os quais se pode distribuir até 2 meses, sendo que a restante medicação, se autorizada pela CFT, pode ir posteriormente por correio.

Aquando da cedência da terapêutica, especialmente quando o doente inicia uma nova terapêutica, o farmacêutico, como especialista do medicamento e atendendo à sua situação estratégica, presta um aconselhamento personalizado e informação verbal e escrita (folhetos informativos sobre a medicação) com o auxílio de pictogramas, com o intuito não só de promover a utilização correcta dos medicamentos como para fomentar a adesão à terapêutica, responsabilizando o doente pelo resultado do seu tratamento e para fomentar a comunicação entre doente e profissionais de saúde.

Os SF do CHCB implementaram a consulta farmacêutica no sector de ambulatório onde o farmacêutico faz um levantamento de toda a medicação que o doente toma com o objectivo de despistar possíveis interações ou falta de *compliance* por parte do doente assim como o alerta para os possíveis efeitos adversos descritos para essa terapêutica, fazendo desta forma uma farmacovigilância activa. Além de ter assistido a uma destas consultas, colaborei na criação de uma ficha de farmacovigilância activa para o lmatinib.

Durante o decorrer do meu estágio neste sector, tive a oportunidade de assistir e apoiar na dispensa de medicamentos em ambulatório, participar diariamente na conferência das receitas, atividade que é realizada no dia seguinte à sua cedência. Além disso, tive ainda a oportunidade de participar na contagem de *stock* e no armazenamento da medicação, incluindo o carregamento do *Consis*, e realizar um trabalho em PowerPoint® sobre a terapêutica utilizada na Hepatite C (anexo IV).

3.6. Distribuição de Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial

3.6.1. Medicamentos Hemoderivados

É dado o nome de medicamento hemoderivado a qualquer medicamento derivado do plasma humano [14]. Desta forma são sujeitos a controlo especial, encontrando-se regulamentados

no que se refere à sua requisição, distribuição e administração pelo Despacho nº 1051/2000, de 14 de Setembro, tendo como objectivo a identificação e registo dos medicamentos hemoderivados administrados aos doentes, com o objectivo de identificar uma eventual caudalidade entre a administração terapêutica de um medicamento hemoderivado e a detecção de uma doença infecciosa transmissível pelo sangue [14].

Os SF do CHCB efectuem a distribuição de medicamentos hemoderivados (à excepção do plasma fresco congelado, que é distribuído pelo serviço de imuno-hemoterapia) para os SC e para os doentes em regime de ambulatório.

Todo o circuito dos hemoderivados (requisição, distribuição e administração) é registado num impresso de modelo próprio (Modelo n.º 1804, exclusivo da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S.A.), constituído por duas vias (uma para a farmácia e outra para o serviço).

A dispensa destes produtos pelos SF só é realizada mediante a apresentação deste impresso devidamente preenchido pelo serviço requerente (Quadro A - identificação do médico e do doente e Quadro B - justificação clínica). Desta forma, cabe mais uma vez ao farmacêutico a validação da respectiva prescrição/requisição. Em caso de conformidade, o farmacêutico procede ao preenchimento do último quadro do impresso (Quadro C - distribuição), sendo este ainda assinado pelo funcionário do serviço a quem é entregue o hemoderivado. Cada unidade é também identificada com o doente e serviço requisitante através de uma etiqueta.

A aquisição destes produtos deve ser sempre acompanhada da cópia do certificado de aprovação emitido pelo INFARMED e, preferencialmente, também dos correspondentes boletins analíticos. Esta documentação fica arquivada nos SF e é considerada no momento da dispensa.

No momento da dispensa, o farmacêutico deve ter em conta o lote dispensado (também registado no impresso), bem como o número gerado na imputação do consumo do medicamento ao SC, que deve ser registado na via do impresso que fica nos SF [14].

É ainda de salientar, que a via do impresso enviada para o serviço juntamente com a medicação é preenchida pelo enfermeiro que faz a administração (Quadro D). Caso os produtos não sejam administrados, estes devem ser devolvidos obrigatoriamente aos SF no prazo de 24 h. O enfermeiro regista na via do serviço a devolução, e o farmacêutico que recebe o medicamento faz o mesmo [14].

De acordo com as não conformidades verificadas no preenchimento do quadro D nos SC, os farmacêuticos afectos ao sector de ambulatório, procedem ao fecho do circuito de hemoderivados. Ou seja, No fim do tratamento ao doente, o farmacêutico dirige-se ao serviço clínico e consulta a via de serviço da prescrição, confere se o preenchimento do quadro está completo nomeadamente qual o hemoderivado, o lote, a data de administração, a dose, a quantidade administrada, assinatura e número mecanográfico do enfermeiro que administrou. No caso de existirem devoluções, o farmacêutico verifica se esta foi realizada correctamente.

Nos casos em que a dispensa do medicamento é efectuada a um doente em regime de ambulatório, este tem que datar e assinar a via farmácia, que ficará arquivada nos SF conjuntamente à via serviço [14].

Relativamente aos hemoderivados tive oportunidade de no decorrer do meu estágio acompanhar todo o seu circuito, desde o preenchimento do quadro C do impresso de prescrição, à imputação da medicação a cada doente. Além disso, fui também aos diversos serviços requisitantes observar o encerramento do circuito.

3.6.2. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Todos os movimentos de MEP entre os SF e os SC são efectuados num livro de registos/requisições (Modelo nº 1509 designado por “Anexo X”) de venda exclusiva da Imprensa Nacional da Casa da Moeda, S.A. e aprovado pelo INFARMED [15].

Os SC têm um stock definido com os SF de MEP que se encontram armazenados em cofre de dupla fechadura. No entanto, aquando da reposição de stock, um profissional de saúde do SC desloca-se ao sector de ambulatório e apresenta o “Anexo X” devidamente preenchido por um enfermeiro, e assinado pelo director do serviço ou legal substituto, para o qual o medicamento se destina.

O farmacêutico valida os registos efectuados neste livro e a requisição é assinada por quem cede e recebe os MEP, sendo que os originais deste “Anexo X” ficam nos SF e o duplicado acompanha a medicação para o SC requisitante. No dia seguinte à dispensa, o farmacêutico confere todas as requisições e entrega à AT dos SF para que esta proceda aos registos necessários para enviar trimestralmente em suporte informático ao INFARMED uma relação dos estupefacientes utilizados em tratamento médico e todos os movimentos de MEP [15].

Existem também um stock de MEP nos PyxisTM, onde a reposição é feita semanalmente por um farmacêutico do sector do ambulatório, e aquando desta reposição, procede-se também à contagem dos MEP e à verificação das validades de modo a que não ocorram erros, e caso seja necessário proceder a qualquer tipo de correcção.

Neste âmbito participei no carregamento dos PyxisTM, na contagem e verificação de prazos de validade, nomeadamente no serviço de medicina 1, UCAD e urgência geral.

Participei também na imputação informáticas dos consumos aos serviços e na conferência de receituário deste tipo de medicação.

4. Farmacotecnia

A farmacotecnia é o sector dos SF onde é efectuada a preparação de medicamentos que necessitam de manipulação [16].

A necessidade da existência deste sector dentro de uma unidade de saúde hospitalar prende-se com o facto de algumas formulações necessárias para uso ao nível hospitalar não se

encontrarem disponíveis comercialmente, isto porque hoje em dia torna-se cada vez mais importante a adaptação do medicamento ao perfil fisiopatológico do doente. Posto isto, é fundamental que os profissionais de saúde tenham como foco a personalização da terapêutica [16].

Um outro aspecto importante que justifica a presença da farmacotecnia nos serviços farmacêuticos hospitalares tem a ver com o facto de existirem neste sector profissionais competentes e treinados para a manipulação dos medicamentos, o que permite assegurar e garantir uma maior qualidade e segurança na preparação de medicamentos para administrar aos doentes, e também uma maior racionalização no que se refere à gestão dos desperdícios relacionados com a preparação dos mesmos [16].

O sector de farmacotecnia do CHCB encontra-se segmentado em duas áreas principais, sendo elas a destinada a preparações estéreis e a destinada a preparações não estéreis. Das primeiras fazem parte a reconstituição de citotóxicos injectáveis, as bolsas de nutrição parentérica (PN) e outras preparações estéreis. Todas as preparações estéreis são preparadas por farmacêuticos em sistemas modulares de salas limpas adequados a cada tipo de preparação, salas estas que apresentam ambiente controlado, onde a contaminação por partículas presentes no ar, é tanto quanto possível, diminuída através da filtração do ar por filtros HEPA.

No que se refere às preparações não estéreis, estas podem ser preparadas tanto por um TDT como que por um farmacêutico, embora quando são preparadas por TDT têm de ser supervisionadas por um farmacêutico. Nesta área enquadram-se todo o tipo de fórmulas magistrais, reembalagem e produção de água purificada [17].

4.1. Reconstituição de Fármacos Citotóxicos Injectáveis

Os citotóxicos ou também designados de citostáticos são substâncias empregadas no tratamento de neoplasias malignas quando os tratamentos cirúrgicos ou radioterápicos não são possíveis ou se mostraram ineficazes, podendo ainda se utilizados como adjuvantes da cirurgia ou na radioterapia como tratamento inicial [18].

Os fármacos citotóxicos têm como função farmacológica inibir ou prevenir a multiplicação celular, retardando assim a evolução de um tumor. A principal desvantagem deste tipo de tratamento é que estes medicamentos são inespecíficos e consequentemente atingem tanto as células neoplásicas como as células normais, causando assim inúmeros efeitos adversos, o que classifica estes medicamentos como medicamentos perigosos. Por isso, a sua preparação é necessariamente feita em condições específicas e por profissionais treinados [18,19]

Nos SF do CHCB existe uma unidade centralizada de preparação de citotóxicos (UCPC), na qual as instalações são definidas e isoladas através de um sistema modular de salas limpas, sendo este sistema constituído por uma pré-sala e pela sala de preparação. A pré-sala é onde o farmacêutico se equipa com bata própria sendo esta impermeável nas mangas e na zona frontal, máscara do tipo “bico de pato”, luvas, touca e protecção de calçado. Através da pré-

sala tem-se então acesso à sala de preparação onde se realiza a reconstituição e/ou diluição dos citotóxicos, estando esta sala equipada com uma câmara de fluxo de ar laminar vertical classe II tipo B, onde quer a preparação quer o operador e o ambiente estão protegidos [19,20].

O acesso à UCPC é restrito aos profissionais de saúde envolvidos na manipulação de citotóxicos, sendo que, no final do dia, está autorizado o acesso ao AO envolvido na limpeza das câmaras.

Durante a manipulação é proibida a entrada de terceiros no sistema de salas limpas, de modo a não ocorrerem perturbações do fluxo de ar e conseqüentemente risco para a assépsia. Desta forma, a entrada e saída de material da câmara de preparação é conseguida através de um transfere com duplo fecho, de modo a permitir apenas a abertura de um lado de cada vez.

A câmara de fluxo laminar deve ser ligada 30 minutos antes do início da preparação, e todas as superfícies são limpas e desinfectadas com etanol a 70 %, antes e depois da manipulação. No final da manipulação de citotóxicos, a câmara deve manter-se ligada por 15-20 minutos [19].

No exterior do sistema modular de salas limpas encontra-se armazenado um pequeno *stock* de citotóxicos injectáveis, soro, pré-medicação e outros medicamentos utilizados como quimioterapia, material clínico necessário à sua preparação e o arquivo em papel que suporta esta área.

A preparação de um citotóxico é precedida de uma prescrição médica, onde devem constar todos os dados necessários. Esta é validada pelo farmacêutico afecto ao sector, de forma a verificar a adequação da terapêutica e das doses [19, 20].

É elaborado para cada doente o perfil farmacoterapêutico, onde são registados os seus dados, assim como o seu histórico de prescrições de citotóxicos. Para a preparação do citotóxico é emitido um mapa onde consta algum tipo de informação como a identificação do serviço e do doente, os dados do doente (incluindo a idade, peso e superfície corporal), a patologia, o protocolo prescrito e a sua periodicidade, a pré-medicação, a via de administração, designação e volume do solvente onde se vai diluir o citotóxico, o tempo de administração e também a identificação do médico prescriptor [19].

Este mapa é emitido em duplicado, ficando uma cópia arquivada juntamente ao perfil farmacoterapêutico do doente, enquanto a outra segue com a medicação preparada para o serviço de hospital de dia [19,20].

Para cada citotóxico é também emitido um rótulo, onde deve constar a identificação do serviço onde se encontra o doente, a identificação do doente, a designação do citotóxico a preparar, qual a sua dosagem e volume, a designação do solvente a utilizar (caso necessário), o volume total da preparação, a via de administração, data e hora da preparação, estabilidade após preparação e condições de conservação, rubrica do preparador e a designação de medicamento “citotóxico” [19].

Um aspecto muito importante na preparação deste tipo de medicação é a gestão de resíduos, onde todo o lixo citotóxico é colocado em recipiente próprio existente dentro da câmara de

fluxo de modo a ser incinerado, todo o restante material que possa estar contaminado com resíduos de citotóxicos, como o vestuário, é colocado no contentor de cor vermelha.

Os citotóxicos preparados são transportados para o serviço de hospital de dia, onde irá decorrer a sua administração, em maletas herméticas utilizadas para o efeito, e devidamente identificadas com a designação de “material citotóxico”.

No sistema modular de preparação de citotóxicos deve ser também realizado o controlo diário da temperatura e pressão, tanto da sala de preparação como da pré-sala, onde a pressão da pré-sala deverá ser superior a 1 mmH₂O, e da sala de preparação inferior a 0 mmH₂O, a temperatura deverá ser inferior a 25°C [1,19]. Durante o período de estágio fiz o acompanhamento do processo de reconstituição de diversos citotóxicos, tomei conhecimento das normas de segurança relativas ao seu manuseamento, acondicionamento e processo de distribuição. Tive ainda a oportunidade de fazer a preparação da pré-medicação, validar os cálculos de um protocolo CHOP (Ciclofodfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisolona), sendo este um protocolo este utilizado normalmente para tratamento de linfomas. Além disso, efectuei ainda a validação de vários esquemas farmacoterapêuticos e tive a oportunidade de entrar dentro da câmara de preparação de citotóxicos para a preparação de um levofolinato disódico 154 mg diluído em cloreto de sódio (NaCl) 0,9 % com um volume total de 250 mL para infusão intravenosa (IV).

Observei também a realização do controlo microbiológico de superfície na câmara de preparação.

4.2. Preparação de Nutrição Parentérica e de Outras Preparações Estéreis

A nutrição parentérica (NP) é definida como sendo o fornecimento de nutrientes vitais por via endovenosa, destinada a situações as quais o tubo gastrointestinal está impedido de digerir ou absorver, de forma permanente ou temporária, a quantidade de nutrientes necessária ou a prevenir ou corrigir situações de malnutrição. Esta é uma alternativa para administrar nutrientes a doentes incapazes de realizar a digestão gástrica e/ou a sua absorção intestinal [21].

No CHCB é realizada a aditivação de bolsas de nutrição parentérica, de vários tipos. Estas bolsas são constituídas por compartimentos de macronutrientes (glucose, lípidos e aminoácidos) e electrólitos, sendo que estes compartimentos estão separados por zonas seladas que se quebram ao exercer pressão sobre essa zona aquando da sua reconstituição.

A reconstituição da bolsa consiste na maioria das vezes na sua aditivação com micronutrientes, como os oligoelementos, multivitaminas e aminoácidos (nomeadamente alanina e glutamina). Dependendo da sua osmolaridade, as bolsas podem ser classificadas em bolsas para administração central ou periférica, sendo que nas últimas a osmolaridade é inferior devido à resistência das veias periféricas.

Este tipo de alimentação normalmente perfunde ao longo de 24 h. No entanto, a velocidade de perfusão a usar deve ter em conta tanto as necessidades nutricionais do doente como a estabilidade da bolsa à temperatura ambiente.

Tal como na preparação de citotóxicos, as bolsas de nutrição parentérica são preparadas em ambiente estéril através de um sistema modular de salas limpas, no entanto, neste caso a preocupação foca-se exclusivamente na protecção da preparação, não havendo perigo para o manipulador. Assim sendo, o equipamento de protecção é o mesmo que o indicado na preparação de quimioterapia com a salvaguarda que não é necessário a utilização de máscaras bico de pato, sendo suficiente uma máscara cirúrgica e uma bata não impermeável. No interior da sala de preparação existe uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal (classe I), que garante a protecção da preparação [22].

Também neste tipo de preparações todo o material que entra na área de trabalho é borrifado com etanol 70 %.

O registo da pressão da pré-sala e da sala, assim como o registo da temperatura, é efectuado diariamente por um farmacêutico, para que seja garantida a estabilidade física, química e microbiológica dos produtos preparados. A pressão na pré-sala deve encontrar-se entre 1-2 mmH₂O, enquanto na sala de preparação deverá situar-se entre 3-4 mmH₂O. Por sua vez, a temperatura deve estar a cerca de 21 ± 2,5 °C [22].

Após a preparação da bolsa a mesma é rotulada, onde é indicado o produto (nome e composição com respectivas quantidades), número de lote, prazo de validade, condições de armazenamento e via de administração.

Durante o estágio tive oportunidade de aditar bolsas de nutrição parentérica de diferentes tipos. Assim, preparei:

- Bolsas de nutrição parentérica periféricas com adição de oligoelementos, multivitaminas e aminoácidos,
- Bolsas de nutrição não aditivadas,
- Bolsas de nutrição central de 1250 mL sem alanina,
- Bolsas de nutrição central de 1250 mL com oligoelementos, multivitaminas e aminoácidos,
- Bolsas de nutrição central de 1875 mL sem alanina,

Tive ainda a oportunidade de observar a realização do controlo microbiológico de superfície da câmara de fluxo de ar laminar horizontal.

4.3. Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis

Na preparação dos manipulados devem ser seguidas as boas práticas preparação de medicamentos manipulados (Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho). A preparação e dispensa de qualquer manipulado deve ser sempre precedida por uma prescrição médica, seja a pedido de um SC ou de outro sector dos SF.

Estas preparações são realizadas numa área reservada, afastada das zonas movimentadas e contaminadas, por um farmacêutico ou por um TDT, sob supervisão do farmacêutico.

Antes de se iniciar qualquer manipulação é sempre verificada a limpeza da área de trabalho, assim como a presença da documentação necessária e de todas as matérias-primas e materiais de embalagem.

Tanto a manipulação quanto a lavagem do material são separadas tendo em conta o tipo de produto (uso interno ou externo), sendo os produtos de uso interno manipulados e lavados em primeiro lugar.

Seguidamente é impressa a ficha de preparação para o manipulado a preparar, onde são indicadas as matérias-primas necessárias, a quantidade a preparar, o procedimento a seguir, os ensaios de verificação do produto, a data de preparação e a validade. Estas fichas devem ser assinadas pelo operador e pelo farmacêutico responsável pela validação.

São também impressos os rótulos dos produtos preparados que devem incluir informações como a instituição e o director técnico, composição por DCI, forma farmacêutica, dosagem, quantidade dispensada, validade, data de preparação, nome do doente, quando aplicável, condições de conservação, via de administração e posologia. Em caso de preparações de uso externo deve ser também aplicada uma etiqueta com fundo vermelho e a designação de “USO EXTERNO”.

No CHCB são preparados manipulados para todos os serviços do hospital, para o hospital do Fundão e para o serviço de ambulatório dos próprios SF.

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

Tive a oportunidade de preparar dois manipulados sendo eles o ácido tricloroacético 85 % para o serviço de ginecologia do hospital do Fundão e também uma preparação de formol.

4.4. Reembalagem

A dispensa de fármacos em dose unitária determina muitas vezes a necessidade de reembalar medicamentos, sendo que a reembalagem deve ser realizada de forma a assegurar a segurança e qualidade dos medicamentos [1].

No CHCB, são reembalados medicamentos orais sólidos como cápsulas e comprimidos, destinados ao sistema de distribuição em dose unitária e aos doentes em regime de ambulatório. A reembalagem é efetuada por um TDT, sob supervisão de um farmacêutico.

Os SFH do CHCB dispõem de dois equipamentos de reembalagem, um equipamento de reembalagem automático (FDS) utilizado para a reembalagem de comprimidos inteiros e de cápsulas. Este sistema está equipado com várias cassetes onde é colocada a medicação para desblistragem. É importante ter em conta que fármacos termolábeis ou fotossensíveis não devem ser reembalados no FDS por forma a não comprometer as suas condições de conservação.

Os dados relativos ao medicamento, como lote, validade e quantidade a introduzir, devem ser devidamente introduzidos no *software* da FDS. Depois de reembalados, o prazo de validade do medicamento tem em conta o prazo de validade inicial desse medicamento. O FDS atribui o

lote correspondente ao original e a validade de 6 meses aos produtos, excepto no caso da validade original ser inferior.

O enchimento da cassete de determinado medicamento apenas deve ser realizado após a saída de todo o conteúdo da mesma, de forma a garantir que não existe mistura de prazos de validade na cassete e evitar a entrega de medicamentos fora do prazo nos serviços.

A reembalagem dos produtos deve utilizar recipientes adequados, que assegurem a protecção do produto dos agentes ambientais, para que seja preservada a sua integridade, higiene e actividade farmacológica.

Os produtos reembalados são rotulados com as informações DCI, dosagem e prazo de validade. Quando a manga é recolhida do equipamento deve ser verificada a existência de erros de reembalagem e anotadas eventuais não conformidades verificadas.

O farmacêutico é responsável por validar, diariamente, todos os medicamentos que são repostos no FDS. Assim, é verificado o inventário diário emitido pelo equipamento tendo em conta o fármaco, a dosagem, o número de comprimidos inseridos, o lote, a validade e a origem e, a este relatório, é ainda anexada a informação da cartonagem.

Para além do FDS existe um equipamento semiautomática de reembalagem (MSAR), onde se reembalam os medicamentos fraccionados, os termolábeis e os fotossensíveis.

Durante o período de estágio tive oportunidade de colaborar no carregamento de cassetes do FDS com alguns medicamentos, tanto através da reposição manual como por leitura óptica.

Observei a reembalagem de um medicamento fraccionado, sendo ele a prednisolona 5 mg para 2,5 mg.

Participei também na validação diária efectuada pelo farmacêutico e na reposição do FDS.

5. Informação de Medicamentos

A informação de medicamentos sempre esteve ligada à prática farmacêutica e constitui uma actividade importante na dispensa de medicamentos aos doentes [1].

Contudo, como resposta ao desenvolvimento clínico foi aumentando a complexidade e o número de novos medicamentos o que levou à necessidade da criação de um centro de informação de medicamentos (CIM), nos SF hospitalares. Onde é compilada e tratada a informação científica sobre os medicamentos, com o intuito de informar e esclarecer outros profissionais de saúde [1].

A informação prestada a partir do CIM pode ser activa ou passiva tendo qualquer uma como objectivo a promoção do uso seguro eficaz e económico de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos. É designada de informação activa quando é o CIM a disponibiliza-la por iniciativa própria através por exemplo da elaboração de folhetos, realização de seminários entre outros. Sendo considerada passiva quando é fornecida como resposta a uma questão colocada tanto por parte de outros profissionais de saúde como pelos próprios doentes [1,23]

O CIM do CHCB é constituído por uma base de dados onde são registadas todas as questões levantadas, qual a pesquisa realizada e quais as fontes consultadas e sobretudo qual a resposta. Este registo é realizado com o objectivo de uma resposta mais rápida caso se levante a mesma questão posteriormente [23].

A resposta disponibilizada deve sempre ser clara e completa em conformidade com a informação solicitada e adaptada a cada profissional de saúde, não devendo ser fornecida informação que não possa ser documentada [23].

Durante o meu estágio tive contacto visual com a base de dados do CIM e assisti a quatro sessões clínicas desenvolvidas no auditório do CHCB intituladas “Alertas de segurança de medicamentos”, “Hiponatremia - novas orientações para o diagnóstico e tratamento”, “Intoxicação por organofosforados” e “Coagulopatia do trauma”.

6. Farmacocinética

A farmacocinética clínica é outra actividade desenvolvida no ramo da farmácia hospitalar que permite estudar a evolução temporal das concentrações séricas de um determinado fármaco e avaliar promovendo um controlo terapêutico individualizado [1,24].

A aplicação farmacocinética ao controlo terapêutico individualizado tem como finalidade a individualização posológica e a optimização dos tratamentos por forma a obter a máxima eficácia terapêutica com a menor incidência de efeitos adversos [24]. Uma vez que a monitorização das concentrações séricas de determinados fármacos, sobretudo daqueles que apresentam um índice terapêutico estreito ou elevada variabilidade cinética, permite à equipa clínica perceber se a dose administrada do medicamento em estudo é a correcta para o doente em questão, dando-lhes uma maior segurança em termos de perigo de sobredosagem ou subdosagem [1].

No CHCB este seguimento é realizado a todos os doentes em tratamento com gentamicina e vancomicina. Contudo durante a realização do meu estágio não tive a oportunidade acompanhar este tipo de procedimentos, o que gostaria de ter feito, pois é uma área importante da farmácia hospitalar que se encontra em desenvolvimento.

7. Farmacovigilância e Farmácia Clínica

Tal como mencionado no relatório apresentado anteriormente correspondente ao estágio curricular em farmácia comunitária, a farmacovigilância é uma actividade transversal a qualquer área de actuação do farmacêutico. Onde o INFARMED é a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do SNF [1].

Assim os centros hospitalares constituem importantes unidades de farmacovigilância, pois é nos hospitais que é feita a introdução de novos fármacos, onde muitos dos quais são de elevada agressividade [1].

Neste contexto, os colaboradores dos serviços farmacêuticos deverão sempre que se justifique preencher o impresso de notificação de reacções adversas a medicamentos do SNF do INFARMED disponível em <http://www.infarmed.pt> [25].

Os SF do CHCB conservam sempre uma cópia do registo de todas as RAMs notificadas ao INFARMED. E para além deste tipo de notificações existe um sistema de farmacovigilância activa aplicável sobretudo a medicamentos introduzidos recentemente no hospital e/ ou no mercado, e ainda a medicamentos indicados pelo INFARMED como sendo medicamentos de monitorização adicional.

Durante a realização do meu estágio não procedi nem observei nenhuma notificação de uma RAM, no entanto estive em contacto com o formulário próprio dos SF aquando da sua intervenção em farmacovigilância activa, onde procedi à criação de uma ficha de farmacovigilância para o Imatinib 50 mg para administração oral, formulário este que além das informações básicas para identificar o medicamento como nome e dose, apresenta uma listagem de todos os efeitos adversos descritos no resumo das características do medicamento (RCM) do mesmo.

Tal como a farmacovigilância a farmácia clínica abrange diversas áreas de actuação do farmacêutico.

O conceito de farmácia clínica alterou o modo como a farmácia hospitalar era vista, deixando ser apenas um local para preparação e dispensa de medicamentos, passando a ser um serviço centralizado no doente e na melhor forma de dispensar os cuidados farmacêuticos com os menores riscos possíveis [1].

Desta forma, o farmacêutico hospitalar faz hoje parte integrante de uma equipa multidisciplinar de forma a acompanhar os doentes nos SC, prestando apoio mútuo aos outros profissionais de saúde dos respectivos SC [1].

No CHCB são os farmacêuticos afectos ao sector da DDDU os responsáveis por se deslocarem semanalmente aos SC de forma a participar em visitas clínicas organizadas com o objectivo de seguir toda a terapêutica dos doentes.

No decorrer tive a oportunidade de seguir diversas visitas clínicas, nomeadamente à UAVC , medicina 2 e cirurgia 1. Existem alguns serviços onde não são realizadas visitas clínicas, nestes casos, os farmacêuticos deslocam-se a estes serviços com o intuito de entregar um resumo de todos os doentes do serviço com terapia antibiótica, de modo a alertar para os tempos de antibioterapia, sobretudo para terapias longas.

8. Ensaio Clínicos

O farmacêutico hospitalar, além de todas as funções já referidas anteriormente, é responsável pelo armazenamento e dispensa de medicamento destinados à realização de ensaios clínicos [1].

Segundo a Lei nº21/2014 de 16 de Abril o ensaio clínico é definido como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva segurança ou eficácia” [26,27].

Durante a realização do meu estágio curricular no CHCB não observei nem procedi a nenhuma prática relacionada com os ensaios clínicos, no entanto, tive uma breve explicação dos procedimentos levados a cabo pelo farmacêutico hospitalar aquando da realização deste tipo de ensaios.

O processo inicia-se com uma reunião com o promotor com o objectivo de conhecer o protocolo do ensaio, identificar os responsáveis pela randomização dos pacientes do ensaio, tomar conhecimento dos principais procedimentos associados ao ensaio, conhecer as datas de início e fim do recrutamento e conhecer o número de participantes a entrar no ensaio [26]. De seguida avalia-se toda a documentação necessária como brochura do investigador, protocolo e eventuais emendas, documentos emitidos pelo INFARMED, consentimento informado entre outras documentações importantes [26,27].

De modo a dar início ao ensaio, o farmacêutico é responsável pela recepção, conferência e armazenamento da medicação, sendo também responsável por garantir o especificado no protocolo durante toda a duração do ensaio, nomeadamente a preparação, dispensa de medicação, aconselhamento sobre a sua correta utilização, contabilização e controlo de qualquer tipo de devolução, seja esta do participante ao sector de ensaios clínicos ou uma qualquer devolução ao promotor [26,27].

9. Conclusões

O estágio curricular em farmácia hospitalar possibilitou-me a vivência de novas experiências e aquisição de novos conhecimentos através de uma realidade diferente à por mim imaginada durante todo o percurso académico.

Verifiquei que o farmacêutico hospitalar é um profissional indispensável e crucial para o bom funcionamento de qualquer unidade de saúde hospitalar desempenhando inúmeras tarefas relacionadas com o uso seguro e correcto de todos os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos. Onde muitas vezes para além de profissionais de saúde desempenham também o papel de uma estrutura técnica que suporta muitos dos processos negociais, na procura do melhor tratamento pelo menor custo.

Assim, a farmácia hospitalar representa um sector de actividade desafiante onde o farmacêutico atravessa diariamente diferentes desafios podendo actuar em muitas áreas tornando-se multivalente.

10. Referências

- [1] Manual da Farmácia Hospitalar, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde, (Março 2005).
- [2] Centro Hospitalar Cova da Beira, E. Disponível em: <http://www.chcbeira.pt> (acedido a 04.09.2014).
- [3] Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, (1999).
- [4] Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS,EPE): Acordo Quadro para Serviços de Informática. Disponível em: http://www.spms.pt/wp-content/uploads/2012/03/ce_aq_tecnicas_20120117.pdf . (acedido a 11.01.2015).
- [5] J. Ribeiro. Procedimento Interno - Aquisição de Medicamentos e Outros Produtos Farmacêuticos (código: CHCB.PI.FARM.27), Edição 1, Revisão 0, 2010.
- [6] C. Marques. Procedimento Operativo - Conferência de Entrada de Medicamentos, (código: CHCB.PO.FARM.22), Edição 1, Revisão 0, 2010.
- [7] J. Ribeiro, E. Bogas. Procedimento Operativo - Armazenamento e Distribuição - actividades desenvolvidas (código: CHCB.P.FARM.08), Edição 1, Revisão 1, 2010.
- [8] F.Pinto, E. Bogas, V. Nascimento, R. Augusto, O. Fonseca. Procedimento Interno - Controlo de Stocks e Validades dos Armazéns dos Serviços Farmacêuticos, (código: CHCB.PI.FARM.11), Edição 1, Revisão 1, 2010.
- [9] F.Pinto, E. Bogas, V. Nascimento, R. Augusto, C. Granado, M. Lages. Procedimento Operativo - Controlo de Stocks, Validades e Conservação dos Medicamentos nos Serviços Clínicos, (código: CHCB.PO.FARM.11), Edição 1, Revisão 1, 2010.
- [10] J. Ribeiro, O. Fonseca. Procedimento Interno - Distribuição de Medicamentos e outros Produtos Farmacêuticos (código: CHCB.PI.FARM 29), Edição 1, Revisão 0, 2010.
- [11] E. Bogas, J. Ribeiro. Procedimento Interno - Distribuição semi-automática (PYXISTM) (código: CHCB.PI.FARM 28), Edição 2, Revisão 0, 2011.
- [12] I. Freire, R. Oliveira, S. Morgado. Procedimento Interno - Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos (código: CHCB.PI.FARM 08), Edição 3, Revisão 1, 2013.

- [13] I. Eusébio, R. Moras, O. Fonseca. Procedimento Interno - Dispensa de medicamentos em ambulatório (código: CHCB.PI.FARM 04), Edição 4, Revisão 1, 2013.
- [14] I. Eusébio, R. Moras, O. Fonseca. Procedimento Interno - Circuito de medicamentos hemoderivados (código: CHCB.PI.FARM 05), Edição 1, Revisão 2, 2013.
- [15] I. Eusébio, R. Moras, R. Duarte, V Jesus, O. Fonseca. Procedimento Interno - Circuito de Estupefacientes e Psicotrópicos (código: CHCB.PI.FARM 26), Edição 3, Revisão 1, 2013.
- [16] Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS). Disponível em: <http://www.acss.min-saude.pt/Projetos/ProgdoMedicamentoHospitalar/Projecto1/tabid/172/language/pt-PT/Default.aspx?PageContentID=26> (acedido a 19 de Janeiro de 2015).
- [17] Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.
- [18] Portal Educação. Disponível em: <http://www.portaleducacao.com.br/farmacia/artigos/28543/farmacos-citostaticos> (acedido a 14 de Dezembro de 2014).
- [19] M. Morgado, R. Duarte. Procedimento operativo - Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos (CHCB.PO.FARM.02), Edição 6, Revisão 1, 2013.
- [20] A. Freitas, J. Guerreiro, M. Queirós, M. Freitas. Manual de procedimentos para preparação de citotóxicos. Serviços Farmacêuticos José de Mello Saúde, 1ª Edição, 2012.
- [21] B.Braun Sharing Expertise. Disponível em: <http://www.bbraun.pt/cps/rde/xchg/cw-bbraun-pt-pt/hs.xsl/products.html?id=00020742200000000623> (acedido a 14.12.2014).
- [22] M. Morgado e R. Duarte. Procedimento operativo - Normas para a preparação e Controlo de Qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis e Nutrição Parentérica (CHCB.PO.FARM.05), Edição 6, Revisão 1, 2012.
- [23] M. Morgado, R. Oliveira, S. Morgado, O. Fonseca. Procedimento Interno - Processo de informação de medicamentos (código: CHCB.PI.FARM 06), Edição 1, Revisão 2, 2013.
- [24] I. Freire, O. Fonseca. Procedimento Interno - Processo de farmacocinética clínica (código: CHCB.PI.FARM 30), Edição 1, Revisão 1, 2013.
- [25] J. Ribeiro, I. Freire, R. Oliveira, O. Fonseca. Procedimento Interno - Framacovigilância e Farmácia Clínica (código: CHCB.PI.FARM 31), Edição 2, Revisão 1, 2013.

[26] I. Eusébio, J. Ribeiro, R. Oliveira, R. Duarte, S. Morgado, O. Fonseca. Procedimento Interno - Processo de Ensaio Clínicos (código: CHCB.PI.FARM 33), Edição 2, Revisão 0, 2013.

[27] Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Aprova a lei da investigação clínica. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso.

Anexos

Anexo I - Preparação das Soluções de Incubação e Meios de Cultura

1. Preparação das soluções de incubação das células com os compostos em estudo

Observação: Para a preparação das soluções de incubação usou-se sempre o meio de cultura incompleto, adequado à linha celular em causa: DMEM-I para as soluções contendo os compostos a incubar com as células HepG2 e RPMI-I para as soluções a incubar com as células Caco2.

Ciamemazina

- **Solução stock de 10 mM**

Numa balança analítica foram pesados 14,1 mg de ciamemazina e dissolvidos em 4 mL de DMSO.

- **Solução de incubação de 200 μ M**

A preparação desta solução foi efectuada por diluição da solução *stock* de ciamemazina 10 mM. Assim retiraram-se 180 μ L desta solução *stock* e perpez-se até um volume final de 9 mL com o meio de cultura apropriado.

- **Solução de incubação de 100 μ M**

A preparação desta solução foi efectuada por diluição da solução de incubação de ciamemazina de 200 μ M. Para tal, foram retirados 3 mL desta solução e perpez-se o volume a um total de 6 mL com o meio de cultura apropriado.

- **Solução de incubação de 10 μ M**

A preparação desta solução foi efectuada por diluição da solução de incubação de ciamemazina de 100 μ M. Foram retirados 600 μ L desta solução e perpez-se até um volume final de 6 mL com o meio de cultura apropriado.

- **Solução de incubação de 1 μ M**

A preparação desta solução foi efectuada por diluição da solução de incubação de clomipramina de 10 μ M. Para tal retiraram-se 500 μ L desta solução e perpez-se até um volume final de 5 mL com o meio de cultura apropriado.

Extracto hidroalcoólico de hipericão (0,3 % hipericina)

- **Solução stock de 10 mM**

A solução *stock* de extracto hidroalcoólico de *H. perforatum* foi preparada por suspensão do extracto em 0,1 % de HCl e 5 % de DMSO. Esta solução foi aquecida a 40 °C e sonicada durante aproximadamente 3 h. A suspensão foi filtrada e armazenada a 4 °C até sua utilização.

- **Solução de incubação de 10 μ M**

A preparação desta solução foi efectuada por diluição da solução stock de extracto de hipericão de 10 mM retirando-se 6 μ L da solução stock e perfazendo-se até um volume final de 6 mL com o meio de cultura apropriado.

- **Solução de incubação de 1 μ M**

A preparação desta solução foi efectuada por diluição da solução de incubação de extracto de hipericão de 10 μ M. Para tal, retiraram-se 500 μ L desta solução e perpez-se até um volume final de 5 mL com o meio de cultura apropriado.

Ciamemazina + Extracto de hipericão

- **Solução de incubação de 10 μ M de ciamemazina e 10 μ M de extracto de extracto de hipericão**

Retiraram-se 6 μ L da solução stock de ciamemazina de 10 mM e 6 μ L da solução *stock* de extracto de hipericão de 10 mM, e perpez-se até um volume final de 6 mL com o meio de cultura apropriado.

- **Solução de incubação de 1 µM de ciamemazina e 1 µM de extracto de hipericão**

A preparação desta solução foi efectuada por diluição da solução de incubação de 10 µM de ciamemazina e de 10 µM de extracto de hipericão. Para tal, retiraram-se 500 µL desta solução e perpez-se até um volume final de 5 mL com o meio de cultura apropriado.

2. Preparação de meios de cultura e outras soluções

- **Meio de cultura incompleto *Dulbecco's Modified Eagle's Medium high glucose* (DMEM-I) (D5648; Sigma-Aldrich Inc.)**

Para a sua preparação dissolveu-se o conteúdo do frasco de meio de cultura (em pó) em 900 mL de água ultrapura destilada e desionizada (H₂O milliQ). Depois adicionaram-se e dissolveram-se 2,5 g de bicarbonato de sódio, acertou-se o pH a 7,4 e perpez-se até um volume final de 1 L. O meio foi filtrado em condições de esterilidade com um filtro de 0,22 µm e armazenado a 4 °C.

- **Meio de cultura completo *Dulbecco's Modified Eagle's Medium high glucose* (DMEM-C) (D5648; Sigma-Aldrich Inc.)**

Este meio de cultura foi preparado do mesmo modo que o meio DMEM-I anteriormente descrito, apenas diferindo a adição de 10 % de FBS.

- **Meio de cultura incompleto *Roswell Park Memorial Institute Medium 1640* (RPMI-I) (R6504; Sigma-Aldrich Inc.)**

Para a sua preparação dissolveu-se o conteúdo do frasco de meio de cultura (em pó) em 900 mL de água ultrapura destilada e desionizada (H₂O milliQ). Depois adicionaram-se e dissolveram-se 2,5 g de bicarbonato de sódio, acertou-se o pH a 7,4 e perpez-se até um volume final de 1 L. O meio foi filtrado em condições de esterilidade com um filtro de 0,22 µm e armazenado a 4 °C.

- **Meio de cultura completo Roswell Park Memorial Institute Medium 1640 (RPMI-C) (R6504; Sigma-Aldrich Inc.)**

Este meio de cultura foi preparado do mesmo modo que o meio RPMI-I anteriormente descrito, apenas diferindo a adição de 10 % de FBS.

- **Soro fetal bovino (FBS) (F7524; Sigma-Aldrich Inc.)**

O FBS, previamente adicionado aos meios de cultura de ambas as linhas celulares, foi inactivado a 56 °C durante 30 min. Em termos práticos, cada frasco contendo 500 mL foi inactivado pelo calor, como descrito anteriormente, aliquotado e congelado a -20 °C.

- **Mistura de antibióticos (penicilina e estreptomicina) e antimicótico (anfotericina B) (A5955; Sigma-Aldrich Inc.)**

Aos meios de cultura de ambas as linhas celulares, completos e incompletos, adicionaram-se 100 U/mL da mistura comercial de antibióticos e antimicótico.

- **Solução de 40 mM ácido clorídrico (HCl) em Isopropanol**

Prepararam-se 250 mL desta solução num balão volumétrico adicionando 10 mL de HCl e perpez-se com isopropanol até ao volume final de 250 mL.

- **Solução de MTT a 0,5 mg/mL**

A solução de MTT utilizada no ensaio de MTT foi preparada dissolvendo MTT em PBS numa concentração final de 0,5 mg/mL. Este reagente é fotossensível e, o seu armazenamento e manuseamento foi sempre efectuado ao abrigo da luz.

Anexo II - Resumo apresentado sob a forma de *poster* nas II Jornadas Ibéricas de Toxicologia

Estudo da toxicidade da Ciamemazina e do Hipericão nas células Hep G2 e Caco 2

Autores: Joana Matias¹, Ana Martinho¹

Afiliação: 1 CICS-UBI - Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal.

Abstract

A ciamemazina é um antipsicótico bastante usado, sobretudo em psiquiatria. No entanto, não existem ensaios realizados em linhas celulares hepáticas e de epitélio intestinal nos quais a toxicidade deste fármaco tenha sido abordada.

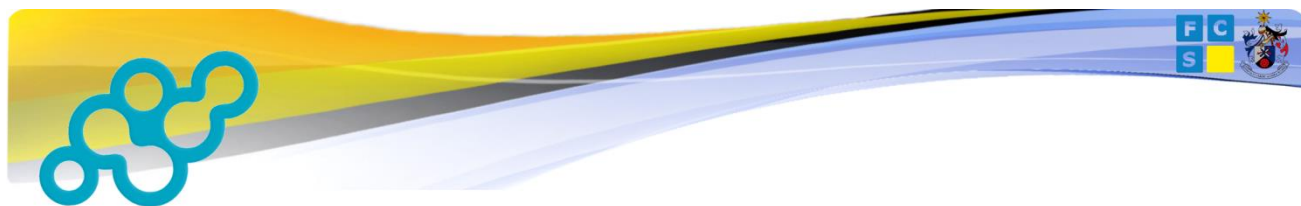
O hipericão (*Hypericum perforatum*) é uma planta bastante consumida a nível mundial e que tem uma extrema relevância a nível clínico, principalmente por apresentar diversas propriedades farmacológicas. Além disso, numerosos estudos identificaram a ocorrência de interações entre esta planta e outras plantas bem como com vários fármacos, devidas sobretudo ao seu efeito na regulação da expressão de algumas das enzimas do citocromo P450 (CYP). Como a ciamemazina é metabolizada por algumas CYP's e pode, por vezes, ser simultaneamente consumida com extractos desta planta, com o presente trabalho pretendeu-se avaliar a toxicidade *in vitro* induzida pela ciamemazina, pelo extracto de hipericão e pela junção do fármaco com o extracto, nas células Caco 2 e Hep G2, através de ensaios de MTT.

Os resultados mostraram que a citotoxicidade promovida pela ciamemazina é dependente da concentração e, enquanto, nas células Caco 2, apenas 100 e 200 μM de fármaco provocaram um drástico decréscimo na viabilidade celular, nas células Hep G2, para além destas concentrações, também 10 μM de fármaco resultaram num decréscimo acentuado de viabilidade nestas células. Considerando os efeitos do extracto de hipericão, observou-se que a incubação das células Hep G2 com 1 ou 10 μM de extracto promoveu um decréscimo bastante acentuado ou acentuado, respectivamente, na viabilidade destas células. Por outro lado, o mesmo procedimento nas células Caco 2 teve como consequência um decréscimo na viabilidade, mais acentuado para a concentração de 1 μM , sendo que, após 72 h de incubação com 10 μM de extracto, o extracto não apresentava citotoxicidade, uma vez que a viabilidade celular retornou para valores próximos dos controlos. Aquando da incubação conjunta do fármaco com o extracto, o perfil de toxicidade observado foi, no geral, idêntico ao perfil do hipericão sozinho, com a concentração de 10 μM de ciamemazina + 10 μM extracto de

hipericão a apresentar uma toxicidade inferior à concentração 1 μM de ciamemazina + 1 μM extracto. No entanto, importa salientar que, apesar da similaridade dos perfis, nas células Caco 2 a incubação conjunta, durante 72 h, do fármaco (1 μM) e do extracto (1 μM) não aboliu por completo a toxicidade destes compostos, contrariamente ao que foi observado aquando da incubação com o extracto, sugerindo um efeito conjunto destes compostos. Também, nas células Hep G2, após 72 h de incubação conjunta com 10 μM de fármaco e 10 μM de extracto foi observada uma menor citotoxicidade nestas células.

Palavras-Chave: Ciamemazina; Hiperiçãõ; Hep G2; Caco 2; Citotoxicidade.

Agradecimentos: Os autores deste trabalho agradecem ao Programa Operacional Regional do Centro 2007-2013 QREN (Programa “Mais Centro”) no âmbito do projeto com referência CENTRO-07-ST24-FEDER-002012, com o título “Therapeutic drug monitoring on age related diseases”, bem como ao programa COMPETE e à Fundação para a Ciência e Tecnologia (PEst-OE/SAU/UI0709/2014) pelo financiamento. Os autores agradecem ainda à Dr^a Sara M. Silva por todo o auxílio no laboratório.



Estudo da toxicidade da Ciamemazina e do Hipericão nas células Hep G2 e Caco 2

Joana Matias, Ana Martinho

CICS – UBI – Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, 6200-506 Covilhã

Introdução

A ciamemazina é um antipsicótico bastante usado, sobretudo em psiquiatria. No entanto, não existem ensaios realizados em linhas celulares hepáticas e de epitélio intestinal nos quais a toxicidade deste fármaco tenha sido explorada.

O hipericão (*Hypericum perforatum*) é uma planta bastante consumida a nível mundial e que apresenta diversas propriedades farmacológicas. Além disso, numerosos estudos identificaram a ocorrência de interações entre esta planta e outras plantas bem como com vários fármacos, devidas sobretudo ao seu efeito na regulação da expressão de algumas das enzimas do citocromo P450 (CYP). A ciamemazina é metabolizada por algumas CYP's e, por vezes, é simultaneamente consumida com extractos desta planta.

Objectivo

Avaliar a toxicidade *in vitro* induzida pela ciamemazina, pelo extracto de hipericão e pela junção do fármaco com o extracto.

Métodos

Foram incubadas duas linhas celulares, Caco 2 e Hep G2 em diferentes condições:

- Ciamemazina nas concentrações de 1, 10, 100 e 200 μM ;
- Extracto de hipericão a 1 e 10 μM e
- Associação de Ciamemazina com Extracto de hipericão a 1/1 e 10/10 μM .

Foi avaliada a toxicidade induzida nas células em 4 períodos de tempo (12, 24, 48 e 72 h), através de ensaios de MTT.

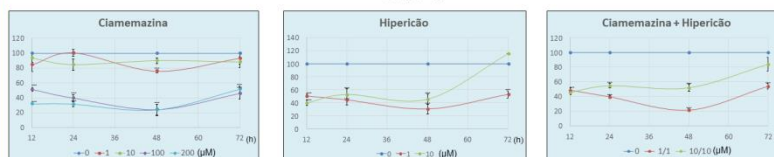
Conclusão

A citotoxicidade promovida pela ciamemazina é dependente da concentração.

Aquando da junção da ciamemazina com o extracto de hipericão sugere-se um efeito conjunto de ambos os compostos.

Resultados

Caco 2

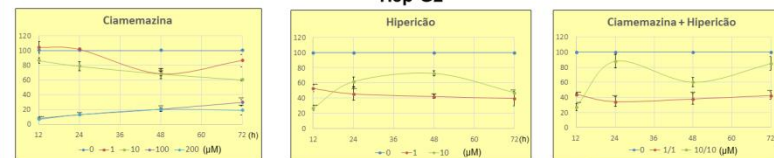


Aquando da incubação com Ciamemazina nas células Caco 2, apenas as concentrações de 100 e 200 μM provocaram um drástico decréscimo na viabilidade celular.

Após a incubação com extracto de hipericão observou-se um decréscimo na viabilidade, mais acentuado para a concentração de 1 μM , sendo que, após 72 h de incubação com 10 μM de extracto, este não apresentava citotoxicidade, uma vez que a viabilidade celular retornou para valores próximos dos controlos.

Na incubação conjunta verificou-se um perfil idêntico ao extracto de hipericão sozinho, no entanto, na concentração de 10/10 μM a viabilidade celular foi menor.

Hep G2



Nas células Hep G2, verificou-se uma elevada toxicidade da ciamemazina para as concentrações de 100 e 200 μM e moderada na concentração de 10 μM .

Considerando os efeitos do extracto de hipericão, observou-se que a incubação das células Hep G2 com 1 ou 10 μM de extracto promoveu um decréscimo bastante acentuado ou acentuado, respectivamente, na viabilidade destas células.

Aquando da junção do fármaco com o extracto, nas células Hep G2, após 72 h de incubação conjunta com 10 μM de fármaco e 10 μM de extracto foi observada uma menor citotoxicidade comparando com a incubação com hipericão isolado.

Bibliografia

- INFARMED, *Análise da Evolução da Utilização de Psicofármacos em Portugal Continental entre 2000 e 2009*. Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde, 2010.

Agradecimentos

Programa Operacional Regional do Centro 2007-2013 QREN (Programa "Mais Centro") no âmbito do projeto com referência CENTRO-07-ST24-FEDER-002012, com o título "Therapeutic drug monitoring on age related diseases", bem como ao programa COMPETE e à Fundação para a Ciência e Tecnologia (PEst-CE/SAU/09/2014) pelo financiamento. Os autores agradecem ainda à Dra Sara M. Silva por todo o auxílio no laboratório.

Anexo IV - Apresentação em PowerPoint® efectuada durante o estágio em Farmácia Hospitalar no sector de ambulatório sobre a terapêutica utilizada na Hepatite C.

FC S Faculdade de Ciências da Saúde

Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. Hospital Universitário

Hepatite C

Terapêutica com Ribavirina e Peginterferão alfa-2a

Trabalho Realizado Por:
Joana Matias

MICF – Outubro 2014

Hepatite C

- É uma doença infecciosa causada pelo Vírus da Hepatite C (VHC), que afecta sobretudo o fígado, sendo na maioria das vezes assintomática e com numero crescente de indivíduos infectados

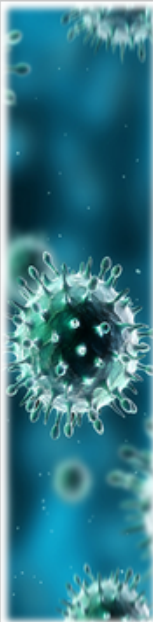
Quando Crónica

- Cirrose
- Insuficiência hepática
- Hepatocarcinoma

Conhecida como a “Epidemia Silenciosa”

Modo de Transmissão

- Contacto sanguíneo, associado sobretudo ao uso de seringas
- Material médico mal esterilizado e
- Transfusões sanguíneas.



Hepatite C

Prevalência / Incidência

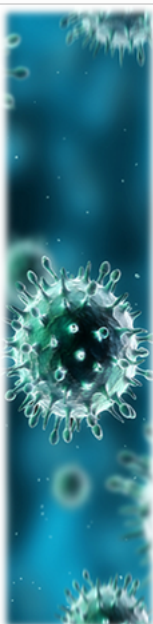
- Calcula-se que existam 170 milhões de portadores crónicos (cerca de três por cento da população mundial) → Dos quais nove milhões são europeus

O que faz com que o VHC seja um vírus muito mais comum que o VIH

Segundo a OMS, é possível que surjam todos os anos três a quatro milhões de novos casos no planeta.

- **Em Portugal**, a hepatite C crónica é já uma das principais causas de cirrose e de carcinoma hepatocelular estimando-se que existam 150 mil infectados embora a grande maioria não esteja diagnosticada.

Portugal é um dos países europeus a apresentar as mais elevadas taxas de contaminação deste vírus, que atinge 60 a 80 por cento dos toxicodependentes.



Hepatite C

Sinais e Sintomas

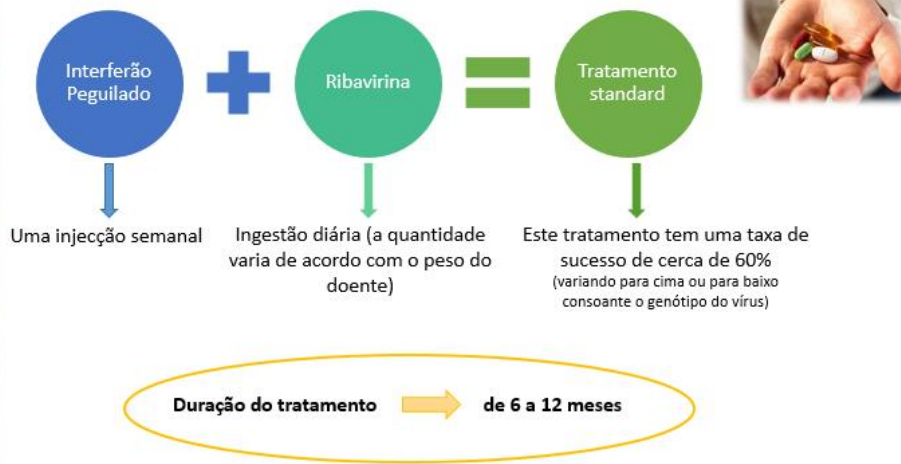
Apenas 25 a 30 % dos infectados apresentam, na fase aguda, sintomas de doença que pode manifestar-se por queixas inespecíficas como:

- Letargia,
- Mal-estar geral,
- Febre,
- Problemas de concentração,
- Queixas gastrointestinais - perda de apetite, náusea,
- Intolerância ao álcool,
- Dores na zona do fígado,
- Icterícia – que é o sintoma mais específico.



Muitas vezes, os sintomas não são claros, podendo-se assemelhar aos de uma gripe.

Hepatite C - Tratamento



Peginterferão Alfa-2a - (Pegasys®)

O peginterferão alfa2a, pertence ao grupo «interferões».

Os interferões são substâncias naturais produzidas pelo organismo que o ajudam a combater infeções causadas por vírus.

- O mecanismo de ação dos interferões alfa nas doenças virais ainda não está completamente esclarecido, mas pensa-se que atuam como imunomoduladores.
- Os interferões alfa podem também bloquear a multiplicação dos vírus.

É utilizado para o tratamento das seguintes doenças:

- Hepatite B
- Hepatite C



Ribavirina - (Copegus®)

- Fármaco antiviral está indicado no tratamento da hepatite C crónica

✗ Não deve ser usada em monoterapia

✓ Deve ser utilizada em combinação com peginterferão alfa-2a ou com o interferão alfa-2a.



Ribavirina - (Copegus®)

A ribavirina demonstrou potencial teratogénico e/ou embrioletal significativo em todas as espécies animais incluídas nos estudos adequados, com doses claramente inferiores à dose recomendada no Homem.

↓ Observou-se

- Malformações do crânio,
- Palato, olhos,
- Mandíbulas,
- Membros,
- Esqueleto e trato gastrointestinal.

Maior dose

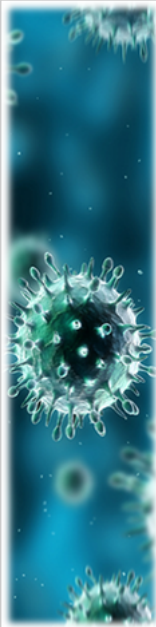
Maior incidência e gravidade dos efeitos teratogénicos



Maior dose




Menor sobrevivência do feto



Ribavirina - (Copegus®) e Gravidez

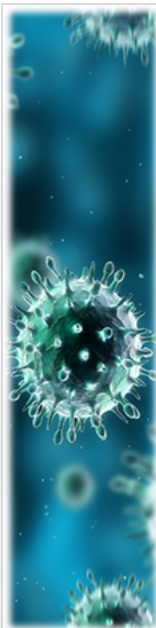
Doentes do sexo feminino:

- Ribavirina não pode ser utilizada em mulheres grávidas
- Deve ter-se extrema precaução de forma a evitar que as doentes engravidem.
- A terapêutica só deve ser iniciada após obtenção de um resultado negativo num teste de gravidez realizado imediatamente antes do início do tratamento.

➤ Qualquer método anticoncepcional pode falhar. 

É muito importante que as mulheres em idade fértil utilizem um método eficaz de contraceção durante o tratamento e nos **4 meses** seguintes à sua conclusão

Durante esse período, deverá ser efetuado mensalmente um teste de gravidez.



Ribavirina - (Copegus®) e Gravidez

Doentes do sexo masculino:

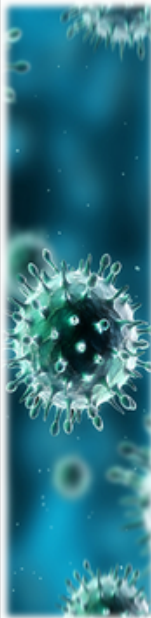
- Deve ter-se extrema precaução a fim de evitar que as parceiras de doentes do sexo masculino engravidem.

A ribavirina acumula-se a nível intracelular e é eliminada do organismo muito lentamente

Nos estudos em animais a ribavirina, em doses inferiores à dose utilizada na prática clínica, originou alterações no esperma.

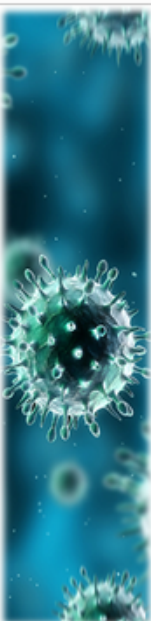
Desconhece-se se a ribavirina presente no esperma irá exercer os seus efeitos teratogénicos conhecidos após a fertilização do óvulo.

Os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras em idade fértil devem ser aconselhados a utilizar um método eficaz de contraceção no decurso do tratamento e nos **7 meses** seguintes à sua conclusão



Conclusões

- A hepatite C é uma doença bastante prevalente a nível mundial
- A Hepatite C Crónica pode ter cura → Essa cura está condicionada por diversos factores:
 - Genótipo do vírus
 - O estado do dano hepático quando a doença é detectada
- Tratamento é eficaz em 60% dos casos
- Nos dias de hoje, a cura para o vírus da Hepatite C está cada vez mais perto, existindo já alguns medicamentos inovadores, com efeitos secundários menos agressivos que os tratamentos habituais, e que garantem taxas de cura que vão desde os 70 aos 96%.



Bibliografia

- Infomed, RCM Ribavirina. INFARMED, 06.05.2014, 2014
Disponível em:
<http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
- Agency, E.M., Pegasys - peginterferão alfa-2a. EMA/199169/2014, 2014.
Disponível em:
<http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
- Roche. [cited 09.10.2014]; Available from: <http://www.roche.pt/hepatites/hepatitec/tratamento.cfm>
- Portugal, S.h. *SOS hepatites Portugal*. 2014 [cited 14.10.2014]; Available from: <http://www.soshepatites.org.pt/>