



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Efeitos da Metformina a nível vascular
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Margarida Martins Baptista

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Elisa Cairrão

Covilhã, junho de 2019

Efeitos da metformina a nível vascular

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Elisa Cairrão, pelo seu profissionalismo e simpatia ao longo de todo o meu percurso académico. Jamais lhe poderei devolver todo o tempo que dedicou a este trabalho, mas posso agradecer-lhe por ser a melhor orientadora que podia ter escolhido.

Agradeço às equipas da Farmácia Sant'Ana e dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, por conseguirem tão bem conciliar todo o trabalho diário com a orientação do meu estágio. Obrigada pelo vosso altruísmo.

Agradeço aos meus amigos: aos de sempre e aos que ganhei na Universidade, por todo o apoio durante esta jornada.

E agradeço à minha família, em particular aos meus pais por todo o seu contributo para a minha formação pessoal e agora também profissional. À minha irmã, pelos bons exemplos que sempre me transmitiu. Aos meus tios, primos e ao Francisco, que tornam todos os dias mais felizes.

Efeitos da metformina a nível vascular

Resumo

Esta tese de mestrado encontra-se dividida em três capítulos: o primeiro visa apresentar o trabalho de investigação em Ciências da Saúde, o segundo é dedicado ao estágio curricular em Farmácia Comunitária e o último resume a experiência profissionalizante em Farmácia Hospitalar.

O Capítulo I baseia-se na investigação desenvolvida no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), sob a orientação da Professora Doutora Elisa Cairrão durante o último ano e meio. De acordo com a Sociedade Europeia de Endocrinologia, os disruptores endócrinos (EDC) são químicos que mimetizam, bloqueiam ou interferem com hormonas no sistema endócrino. A metformina é o antidiabético oral mais usado no Mundo e conseqüentemente é um dos fármacos mais encontrados no ambiente aquático, tendo-se verificado o seu efeito de EDC em certas espécies de peixes. Apesar de não se assemelhar estruturalmente aos EDC clássicos, tem-lhe vindo a ser atribuída ação nestes sistemas, assim como ao nível da contratilidade das artérias e no conseqüente despoletar de hipertensão em animais. O objetivo do presente estudo era avaliar a ação da metformina no tónus arterial e se esta dependia da presença de endotélio. Para além disso, também se pretendia verificar se existiam diferenças na resposta contrátil da artéria umbilical humana e da artéria aorta de rato. Os tecidos anteriormente referidos foram colocados num banho de órgãos e sujeitos à ação de diversos agentes contráteis. Posteriormente, aplicaram-se concentrações cumulativas de metformina e mediram-se as diferenças de tensão sobre as artérias através transdutores isométricos. Na artéria aorta de rato observou-se um maior relaxamento com o aumento das concentrações de metformina e este efeito foi mais evidente na presença do endotélio. Na AUH, as concentrações cumulativas de metformina também induziram relaxamento, mas este efeito só pareceu ser dependente do endotélio para alguns dos agentes contráteis analisados. São necessários estudos futuros para compreender o mecanismo exato deste agente na contratilidade vascular em humanos, em particular na população com diabetes gestacional.

No capítulo II resume-se a experiência e aprendizagem obtida durante o estágio na Farmácia Sant'Ana, na Covilhã, entre 20 de janeiro e 5 de abril de 2019, sob a orientação da Dr.^a Paula Goulão Bártolo.

No terceiro capítulo descrevem-se as atividades desenvolvidas nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, entre 8 de abril e 31 de maio de 2019, sob a orientação da Dr.^a Maria Olímpia Fonseca.

Palavras-chave

Artéria umbilical humana, artéria aorta de rato, metformina, disruptor endócrino, contratilidade, tónus vascular, farmácia comunitária, farmácia hospitalar

Abstract

This master thesis is divided in three chapters: the first one presents the research work developed in the health sciences field, the second is dedicated to the internship in Community Pharmacy and the last chapter summarizes the experience in Hospital Pharmacy.

Chapter I is based on the one-year long research developed at the Center for Research in Health Sciences of the University of Beira Interior, under the guidance of Prof^a. Dr^a. Elisa Cairrão. According to the European Society of Endocrinology, the endocrine disrupting chemicals (EDC) are chemicals that mimic, block or interfere with hormones in the endocrine system. Metformin is the most commonly used oral anti-diabetic drug in the world and consequently is one of the drugs most commonly found in the aquatic environment, and its effect as an EDC on certain species of fish has been verified. Although metformin does not have a similar structure to the classic EDC, its effects in these systems have been proven, as well as in the arterial contractility and as a trigger of hypertension in animals. In the present study we intend to evaluate the specific action of Metformin in arterial tonus and whether this depends on the presence of endothelium. In addition, we also want to seek for differences in the contractile response of the human umbilical artery (AUH) and the rat aorta artery. The previously referred tissues were placed in an organ bath and subjected to the action of various contractile agents. Afterwards, metformin cumulative concentrations were applied, and tension differences were measured on the arteries through isometric transducers. In the rat aorta artery, a greater relaxation was observed with increasing concentrations of metformin and this effect was most evident in the presence of the endothelium. Cumulative concentrations of Metformin also induced relaxation of the AUHs and this effect was independent of the endothelium for some of the contractile agents used. Further studies are needed to understand the exact mechanism of this agent in vascular contractility in humans, particularly in the population with gestational diabetes.

Chapter II is a summary of the experience and learning acquired during the internship at Sant'Ana Pharmacy in Covilhã, between January 20 and April 12, under the guidance of Dr.^a Paula Goulão Bártolo.

The third chapter describes the activities developed in the Hospital Pharmaceutical Services of the University Hospital Center of Cova da Beira, between April 15 and May 31, under the guidance of Dr.^a Olímpia Fonseca.

Keywords

Human umbilical artery, rat aorta artery, metformin, endocrine disruptor, contractility, vascular tone, community pharmacy, hospital pharmacy

Índice

Capítulo I - Efeitos da Metformina enquanto disruptor endócrino a nível vascular	1
1. Introdução	1
1.1 Disruptores endócrinos	1
1.2 Metformina	1
1.2.1 Propriedades físico-químicas	1
1.2.2 Propriedades Farmacodinâmicas	2
1.2.3 Propriedades Farmacocinéticas	3
1.2.4 Uso terapêutico da Metformina	3
1.3 Efeitos de disrupção endócrina da Metformina	5
1.4 Artéria umbilical humana	5
1.4.1 Vasoconstrição	6
1.4.2 Vasodilatação	6
1.5 Artéria aorta de rato	7
1.6 Regulação do tónus vascular	7
1.7 Tipos de células envolvidas na contratilidade vascular	8
2. Materiais e métodos	9
2.1 Isolamento das artérias e Banho de órgãos	9
2.2 Fármacos	11
2.3 Soluções	11
2.4 Material	13
2.5 Análise Estatística	13
3. Objetivos	14
4. Resultados	14
4.1 Artéria aorta de rato	14
4.2 Artéria umbilical humana	16
5. Discussão	17
5.1 Artéria aorta de rato	17
5.2 Artéria umbilical humana	18
5.3 Disrupção endócrina	20
6. Conclusões e Perspetivas Futuras	21
7. Bibliografia	22
Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária	27
1. Introdução	27
2. Organização da Farmácia Sant'Ana	27
2.1 Localização	27
2.2 Horário	27
2.3 Instalações e Organização	27
2.4 Recursos Humanos	30

3. Informação e Documentação científica	31
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	32
5. Aprovisionamento e armazenamento	33
5.1 Receção de encomendas	33
5.2 Arrumação	34
5.3 Contacto com fornecedores	34
5.4 Devoluções	36
5.5 Preços	36
6. Interação farmacêutico-médico-utente	37
6.1 Atendimento ao público.....	37
6.2 Relações interprofissionais	37
6.3 Gestão de resíduos e responsabilidade ambiental	38
7. Dispensa de medicamentos	39
7.1 Sujeitos a receita médica.....	40
7.2 Sujeitos a receita médica especial: Psicotrópicos e Estupefacientes.....	43
7.3 Não sujeitos a receita médica	43
7.4 Automedicação	44
7.5 Casos particulares de dispensa	44
8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	45
8.1 Dermocosmética.....	45
8.2 Produtos para alimentação especial	46
8.2.1 Produtos para fins medicinais específicos.....	46
8.2.2 Produtos dietéticos para alimentação infantil	47
8.2.3 Produtos dietéticos de restrição calórica para redução de peso.....	48
8.3 Fitoterapia e nutracêuticos	48
8.4 Medicamentos de uso Veterinário	49
8.5 Dispositivos Médicos	49
9. Outros cuidados de saúde.....	50
10. Preparação de medicamentos	51
11. Contabilidade e gestão.....	54
11.1 Gestão de Recursos Humanos.....	54
11.2 Controlo de receituário.....	55
11.3 Documentos contabilísticos	55
12. Conclusão.....	57
13. Bibliografia.....	58
Capítulo III - Estágio em Farmácia Hospitalar	61
1. Introdução	61
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos.....	62
2.1 Sistema de Aprovisionamento.....	63
2.2 Sistemas e Critérios de aquisição	64

Efeitos da metformina a nível vascular

2.3	Receção e conferência de produtos adquiridos	65
2.4	Armazenamento	67
2.4.1	Condições gerais de armazenamento	67
2.4.2	Condições especiais de armazenamento	67
2.4.3	Controlo de stocks e validades no armazém	68
3	Distribuição	69
3.1	Distribuição clássica/tradicional	70
3.2	Reposição por stocks nivelados	70
3.3	Distribuição individual diária em dose unitária	72
3.4	Distribuição personalizada	74
3.5	Distribuição a doentes em ambulatório	74
3.6	Medicamentos sujeitos a controlo especial	77
3.6.1	Psicotrópicos e Estupefacientes	77
3.6.2	Hemoderivados	78
4	Produção e Controlo	79
4.1	Preparações estéreis	79
4.1.1	Preparação de Fármacos antineoplásicos	80
4.1.2	Preparação de nutrição parentérica	83
4.1.3	Preparações Extemporâneas Estéreis	85
4.2	Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis	85
4.3	Reembalagem	87
5	Informação e Atividades de Farmácia Clínica	88
5.1	Farmacovigilância	89
5.2	Farmacocinética Clínica: monitorização de fármacos na prática clínica	90
5.3	Acompanhamento da visita médica e atividades farmacêuticas na enfermaria	90
5.4	Gestão do Risco	91
6	Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos	91
7	Comissões técnicas	92
8	Conclusões	94
9	Bibliografia	95
	Anexos	99
	Anexo I - Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do CHUCB	99
	Anexo II - Publicação na Revista Portuguesa de Diabetes na sequência do 15º Congresso Português de Diabetologia	101
	Anexo III - Protocolos de medicamentos antineoplásicos preparados aquando do meu estágio no sector de farmacotecnia	103

Efeitos da metformina a nível vascular

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Efeito vasorrelaxante da metformina (0,01 - 2000 μm) nas artérias aorta de rato após contração com KCl.	15
Gráfico 2 - Efeito vasorrelaxante da metformina (0,01 - 2000 μm) nas artérias aorta de rato após contração com Noradrenalina.	15
Gráfico 3 - Efeito vasorrelaxante da metformina (0,01 - 2000 μm) nas artérias umbilicais humanas após contração com Serotonina..	16
Gráfico 4 - Efeito vasorrelaxante da metformina (0,01 - 2000 μm) nas artérias umbilicais humanas após contração com KCl.	16
Gráfico 5 - Efeito vasorrelaxante da metformina (0,01 - 2000 μm) nas artérias umbilicais humanas após contração com Histamina.	17

Efeitos da metformina a nível vascular

Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura química da Metformina.	2
Figura 2 - A) Material necessário para o isolamento das AUH a partir do cordão umbilical. B) Artérias removidas do cordão umbilical.	10
Figura 3 - Artérias suspensas no interior do banho de órgãos.	10
Figura 4 - Critérios de organização dos medicamentos e produtos de saúde na Farmácia Sant'Ana.	34

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Composição da solução de PSS concentrada (meio para conservação do cordão umbilical).	12
Tabela 2 - Composição da solução de PSS diluída (meio para conservação do cordão umbilical).	12
Tabela 3 - Composição da Solução de Krebs Concentrado.	12
Tabela 4 - Composição da Solução de Krebs Diluído - solução para banho de órgãos	12
Tabela 5 - Composição da Solução de Krebs Despolarizante - solução de Krebs contendo Cloreto de Potássio a 60mM.....	13
Tabela 6 - Equipamento usado durante a realização do procedimento experimental.	13
Tabela 7 - Lista e detalhes das bolsas de nutrição parentéricas que podem ser prescritas no CHUCB.	84

Lista de Acrónimos

5-HT	Serotonina
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Assistente Operacional
APIFARMA	Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Code
AUE	Autorização de Utilização Excecional
AUH	Artéria Umbilical Humana
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
cAMP	Monofosfato cíclico de adenosina
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização do Lote
CEDIME	Centro de Informação do medicamento da ANF
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
cGMP	Monofosfato cíclico de guanosina
CHNM	Código Hospitalar Nacional do Medicamento
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário da Beira Interior
CIM	Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos
CML	Células Musculares Lisas
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CNP	Código Nacional do Produto
DAG	Diacilglicerol
DCI	Denominação Comum Internacional
DM	Dispositivo Médico
EDC	Endocrine-Disrupting Compounds
EDCF	Fator de Contração Derivado do Endotélio
EDHF	Fator Hiperpolarizante Dependente do Endotélio
FDA	Food and Drugs Administration, USA
FEFO	First Expire, First Out
FNM	Formulário Nacional do Medicamento
GAP	Gabinete de Atendimento Personalizado
GH	Grupo Homogéneo
GROQUIFAR	Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos
HDL	High Density Lipoprotein
His	Histamina
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IP3	Inositol Trifosfato
IRC	Imposto sobre o rendimento de pessoas colectivas
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado

Efeitos da metformina a nível vascular

K+	Potássio
KCl	Cloreto de Potássio
LDL	Low Density Lipoproteins
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
LVMNSRM	Local de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MNSRM-EF	Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
NO	Óxido Nítrico
OTC	Over the counter
PIC	Preço impresso na cartonagem
PSS	Solução Fisiológica Salina
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
PVP5	Preço de venda ao público do 5º medicamento do GH mais barato
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SAL	Serviço de Aprovisionamento e Logística
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SINPROFARM	Sindicato Nacional dos Profissionais de Farmácia
SNF	Sindicato Nacional dos Farmacêuticos
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UC	Unidade curricular
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Capítulo I - Efeitos da Metformina a nível vascular

1. Introdução

1.1 Disruptores endócrinos

Os disruptores endócrinos podem ser de origem natural, provenientes de fontes animais ou vegetais, ou podem ser compostos químicos sintéticos [1]. De acordo com a Sociedade Europeia de Endocrinologia, os disruptores endócrinos (*endocrine-disrupting compounds* - EDC) são definidos como qualquer químico ou mistura de químicos, exógenos ao ser humano, que interfira com qualquer aspeto da ação hormonal [2].

A exposição a EDC ao longo da vida de um indivíduo, quer seja de forma aguda ou crónica, pode interferir com a ação das hormonas endógenas e eventualmente quebrar a homeostase e alterar mecanismos fisiológicos [3]. Normalmente os EDC presentes no ambiente em doses relevantes podem perturbar o sistema endócrino de três formas principais:

1) competição com as hormonas esteroides endógenas na ligação aos seus recetores e transportadores - atuando como agonistas ou antagonistas, que podem exacerbar, diminuir ou bloquear a ação das hormonas endógenas;

2) alteração do metabolismo ou síntese de hormonas endógenas, eventualmente influenciando o recrutamento de fatores de transcrição e alterando a expressão de genes na célula;

3) alteração do número de recetores hormonais em diferentes células e diminuição/aumento da concentração das hormonas em circulação [1, 4-6].

Todos estes efeitos, consoante o tempo e a dose de exposição, geram fenótipos alternativos ou alterações nos órgãos, podendo aumentar a suscetibilidade para desenvolver certas patologias [5].

1.2 Metformina

1.2.1 Propriedades físico-químicas

A Metformina (3-(diaminometilideno)-1,1-dimetilguanidina) pertence à classe das biguanidas (compostos que contêm dois anéis guanidina ligados) e deriva da galegina (guanidina isoamileno), um composto encontrado na planta *Galega Officinalis* [7, 8].

Do ponto de vista físico-químico, é uma base hidrofílica que existe maioritariamente na forma catiónica ao pH fisiológico, o que limita a sua passagem pela membrana por difusão. Na

tentativa de resolver este problema, a sua apresentação comercial é comumente associada a um sal de cloridrato [8].

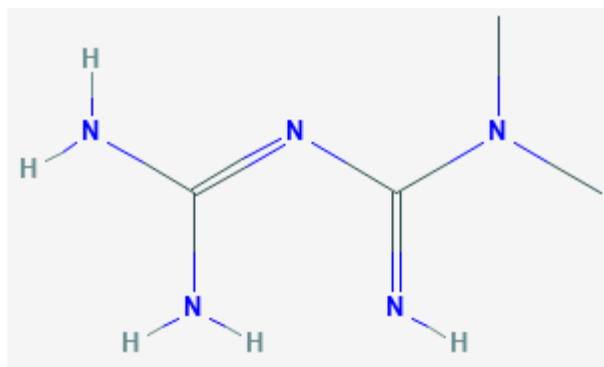


Figura 1 - Estrutura química da Metformina [9].

1.2.2 Propriedades Farmacodinâmicas

O seu mecanismo de ação primário consiste na redução da produção de glicose hepática e no aumento da sensibilidade à insulina, isto é, a metformina aumenta o *uptake* da glicose e a sua utilização pelo músculo esquelético [10].

Apesar de os seus alvos moleculares não serem completamente conhecidos, sabe-se que, a nível bioquímico, as biguanidas reduzem o *output* hepático de glicose diminuem a gluconeogénese e estimulam a glicólise [11]. A redução da produção de glicose hepática ocorre através da inibição do complexo I da cadeia de respiração mitocondrial [12]. A resultante diminuição da energia hepática ativa a proteína cinase ativada por AMP (AMPK), uma importante enzima do metabolismo que leva à inibição de genes envolvidos na gluconeogénese no fígado [11, 13].

A metformina é ainda capaz de reduzir a absorção de glicose no intestino [14], aumentar a oxidação de ácidos gordos [12], reduzir o colesterol associado a *low density lipoproteins* (LDL) e *very-low density lipoproteins* (VLDL) [15, 16], aumentar o colesterol associado a *high density lipoproteins* (HDL) e reduzir a pressão arterial [17]. Das três biguanidas desenvolvidas para a terapêutica da diabetes, a metformina é a que tem melhor perfil de segurança e tolerância e é a única com AIM em Portugal [7].

Os principais efeitos secundários decorrentes do seu uso são os distúrbios gastrointestinais, como perda de apetite, diarreia e náuseas [18] que dependem da dose. Para minimizar estes efeitos, recomenda-se a toma da metformina às refeições. Existe também uma associação rara mas fatal com o desenvolvimento de acidose láctica, nomeadamente em insuficientes renais e doentes hepáticos [19].

Com base na informação mais recente da base de dados Infomed, em Portugal a metformina apenas pode ser administrada por via oral, em formulações de libertação simples ou prolongada, contendo 500, 850 ou 1000 mg. A dose máxima diária é de 3 g, tomadas em 3 doses separadas. É possível encontrar a Metformina no mercado em formulação para monoterapia e em associação com inibidores do co-transportador de sódio-glucose 2 (SGLT-2), sulfonilureias, inibidores da dipeptidil peptidase-4 e tiazolidinedionas.

1.2.3 Propriedades Farmacocinéticas

Do ponto de vista farmacocinético e tendo em conta a baixa lipofilia da molécula, o pico de concentrações plasmáticas decorrente de uma dose única de 500 mg ocorre após 3 horas. As concentrações máximas obtidas situam-se na janela de 1 a 1,6 µg/L após essa mesma dose [7]. A absorção gastrointestinal é incompleta e cessa após 6 a 10 horas da sua administração. Este é aproximadamente o tempo necessário para a metformina percorrer o estômago e o intestino delgado, locais onde é maioritariamente absorvida [20].

Como a metformina se encontra na forma positivamente carregada nas condições fisiológicas, é necessário ocorrer transporte ativo para facilitar e acelerar a sua difusão pelas membranas. O principal transportador da metformina dos enterócitos para o plasma é o transportador de monoaminas plasma-membrana (PMAT). Os transportadores de catiões orgânicos (TCO1 e TCO3) facilitam a travessia da metformina dos enterócitos para o fluido intersticial. A nível dos hepatócitos, o *uptake* de metformina também é assegurado pelos TCO1 e TCO3 [21, 22]. Estes transportadores, assim com o TCO2, também existem na placenta [23].

A metformina não se liga a proteínas plasmáticas. Após administração oral de 2000 mg de metformina diários, o volume de distribuição é cerca de 600 L, o que significa que há muitos tecidos a captá-la. Segundo alguns estudos, esta tem tendência a acumular-se nos rins, glândulas adrenais, pâncreas, fígado, e em menores concentrações no músculo, pulmão e baço [8].

Graças ao seu reduzido tamanho, ausência de ligação às proteínas plasmáticas, baixa lipofilia e ligação a diversos transportadores no rim, a metformina tem uma elevada excreção renal na sua forma não metabolizada [8]. Apenas 20-30% da dose oral é excretada pelas fezes [20]. Não foram identificados quaisquer metabolitos da metformina na urina de seres humanos [24].

1.2.4 Uso terapêutico da Metformina

A Diabetes Mellitus é caracterizada por estados de hiperglicemia causados por defeitos na secreção ou ação da insulina. Sabe-se atualmente que alguns químicos tóxicos podem destruir as células β pancreáticas ou alterar a sua função, sendo chamados de diabetogénios [5].

Apesar de ser extensamente conhecida como antidiabético oral, a metformina tem ganho relevância na terapêutica de outras patologias, como o Síndrome do Ovário Poliquístico, certas Neoplasias e na Esteatose Não- Alcoólica [25]. Ao mesmo tempo, começa a surgir evidência científica do seu interesse na Diabetes Gestacional e na profilaxia da Diabetes e da Obesidade [7].

A metformina está classificada como categoria B de risco de uso de fármaco na gravidez da FDA [26], o que significa que tem ausência demonstrada de risco fetal em experimentação animal ou em estudos humanos. No entanto, a insulina é normalmente o antidiabético preferencial durante qualquer período da gravidez, se a dieta isolada não for suficiente para controlar a doença [27]. Mesmo assim, a metformina continua a ser fortemente prescrita por razões económicas (o seu baixo custo) e facilidade da administração (relativamente à insulina) [28]. Vários estudos têm demonstrado a sua segurança quando usada nos primeiros estágios de gravidez: por exemplo em mulheres com Síndrome do Ovário Poliquístico ou previamente diagnosticadas com Diabetes tipo 2 [29]. A utilização de metformina na Diabetes Gestacional tem vindo a ganhar interesse, relativamente a outras terapêuticas com insulina e glibenclamida, porque favorece um menor ganho de peso das mães e reduz os episódios de hipoglicémia do feto [30, 31]. Não estão descritas quaisquer malformações fetais como consequência do seu uso neste período.

Em contrapartida, atualmente já se sabe que:

- Quando usada como primeira linha na Diabetes Gestacional, a metformina tem elevadas taxas de falha no controlo da glicémia comprovadas por ensaio clínico randomizado [30];
- A metformina pode aumentar o risco de prematuridade [32];
- Os níveis de metformina no sangue de cordão umbilical são superiores aos níveis maternos em simultâneo (3,16 $\mu\text{mol/L}$ VS 1,50 $\mu\text{mol/L}$) [33].

Para além disso, ainda não existe qualquer tipo de conhecimento científico sobre os efeitos no feto a longo prazo. Os estudos já realizados não têm dimensão de amostra, nem duração suficiente para tirar conclusões sobre potenciais efeitos na saúde dos indivíduos expostos aquando da sua permanência no útero [28].

Existem alguns dados que indicam que este fármaco é também capaz de diminuir a pressão arterial, mas a evidência ainda é fraca e desconhece-se o mecanismo exato da sua ação [7, 17]. Mais evidente é a sua ação benéfica a nível das lipoproteínas e dos triglicéridos, que poderá proteger da ocorrência de eventuais eventos cardiovasculares, mas cuja utilidade ainda está por verificar [17].

1.3 Efeitos de disrupção endócrina da Metformina

A metformina é o antidiabético oral mais usado no Mundo e conseqüentemente é dos fármacos mais encontrados nos efluentes de águas residuais e bacias hidrográficas [34]. O seu extenso uso para a diabetes tipo 2, contribui para a presença de uma concentração relevante deste composto no ambiente aquático. Foi inclusivamente verificado que este fármaco afeta certas espécies de peixes a nível do sistema endócrino, atuando como disruptor [34-36]. Este efeito poderá existir em humanos, uma vez que a metformina tem sido cada vez mais usada no contexto *off-label* para tratar doenças relacionadas com este sistema. No entanto, o mecanismo de ação a nível molecular é ainda desconhecido [25]. Apesar da metformina não se assemelhar estruturalmente aos EDC já identificados, tem vindo a ser reconhecido que a disrupção endócrina pode ocorrer por processos que não a ligação clássica aos recetores endócrinos. O facto de não haver uma estrutura química típica associada aos EDC, de existirem vários mecanismos de disrupção endócrina e sobretudo a questão da latência que pode decorrer entre a exposição a EDC e o despoletar de sintomas/doenças criam desafios na identificação destes agentes [37].

É aceite atualmente que os disruptores endócrino têm curvas dose-resposta não monotónicas (conhecidas como curvas em U, bifásicas ou em J), apresentando respostas máximas a baixas e altas doses. Isto é, originam preferencialmente efeitos farmacológicos, neste caso como disruptores do sistema endócrino, a pequenas e a grandes concentrações [5].

1.4 Artéria umbilical humana

Usualmente, o cordão umbilical é constituído por duas artérias e uma veia, envolvidas por tecido conjuntivo mucóide - a geleia de *Wharton* [38].

Neste trabalho foram usadas artérias umbilicais humanas (AUH), tecido rico em células musculares lisas (CML). A contração das CML é controlada pelo sistema nervoso autónómico, o sistema endócrino e mediadores locais de ação parácrina, através de estímulos químicos (agentes vasodilatadores e vasoconstritores) e físicos. Os canais de Ca^{2+} são cruciais na regulação da resposta contrátil das artérias. Geralmente os agentes vasoconstritores atuam por aumentar a concentração intracelular do ião cálcio e os vasodilatadores por redução da concentração desse mesmo ião [39]. Existem outros mecanismos aceites como modificadores do tónus vascular que são dependentes da presença do endotélio [40], por isso estudaram-se artérias com e sem endotélio.

Substâncias vasoativas como a serotonina (5-HT) e a histamina (His), libertadas localmente ou presentes na circulação, permitem a contração da artéria umbilical humana. A noradrenalina (NA) parece não ser capaz de causar vasoconstrição nestas artérias [41].

1.4.1 Vasoconstrição

A serotonina é o agente com maior poder vasoconstritor da AUH e pode exercer o seu efeito contrátil através de dois mecanismos:

- 1) ativação de recetores de serotonina 5-HT_{2A} acoplados à proteína G_q que ativam a cascata fosfolipase C/IP3;
- 2) ativação de recetores de serotonina 5-HT_{1B/1D} acoplados à proteína G_{i/o} que inibem a via da adenilciclase/cAMP [42].

A histamina pode exercer o seu efeito contrátil através da ativação dos recetores H₁ acoplados à proteína G_q, que ativam a cascata fosfolipase C/IP3, levando ao acréscimo do cálcio intracelular [43].

Apesar dos agentes anteriormente referidos terem ação maioritariamente vasoconstritora, também podem ligar-se a outros recetores no músculo liso das AUH associados a proteína G_s, causando a consequente vasodilatação da artéria [39].

O Cloreto de Potássio (KCl) causa vasoconstrição devido ao aumento do influxo de cálcio, através da ação direta nos canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo L [44].

1.4.2 Vasodilatação

A vasodilatação decorre de uma baixa concentração de cálcio intracelular livre ou da redução da sensibilidade do sistema contrátil ao cálcio. Os mecanismos de redução do tónus das CML pelos compostos exógenos podem ser:

- 1) bloqueio de recetores que induzem vasoconstrição (como os recetores da serotonina e histamina);
- 2) inibição ou ativação das enzimas/canais que estão envolvidos na contratilidade [39].

O aumento dos níveis de nucleótidos cíclicos (cAMP e cGMP) leva à ativação das proteínas cinases A e G. Estas proteínas cinases reduzem os níveis de cálcio intracelular e consequentemente causam relaxamento arterial [45, 46]. A ativação de recetores acoplados à proteína G_s ou a inibição de recetores acoplados à proteína G_{i/o} podem levar ao aumento do cAMP. O óxido nítrico (NO) produzido no endotélio é capaz de aumentar os níveis de cGMP. Os dois eventos anteriormente referidos vão então contribuir para o vaso-relaxamento. A ligação da histamina aos recetores H₂ e H₃ estimula o aumento de cAMP [42].

O fluxo iónico também afeta o tónus arterial, principalmente através da ativação dos canais de Potássio (K⁺). O K⁺ causa hiperpolarização da membrana, com fecho dos canais de cálcio e consequente vasodilatação [39].

1.5 Artéria aorta de rato

A artéria aorta de rato é uma alternativa apropriada ao tecido vascular humano para o estudo de reatividade vascular. Para além do seu baixo custo, a aorta de rato providencia um modelo de estudo de diversas vias de sinalização, como a do NO nas artérias com endotélio (*Ver secção 1.6 Regulação do Tónus Vascular*), a da cicloxigenase, os canais de cálcio e potássio e o sistema simpático/colinérgico [47].

A via do ácido araquidónico-cicloxigenase permite a produção de prostanóides (tromboxanos, prostaglandinas e prostaciclina) nas células endoteliais e nas CML da aorta de rato. Os metabolitos do ácido araquidónico primeiramente enumerados são potentes vasoconstritores, enquanto as prostaciclina têm efeitos vasodilatadores [48].

O aumento do cálcio intracelular livre nas CML induz vasoconstrição, enquanto que o aumento do cálcio a nível das células endoteliais causa vasodilatação das CML [47].

A ativação dos canais de potássio causa vasodilatação das CML vasculares e do endotélio [49].

A via colinérgica/simpática também produz vasodilatação quando ativada por agonistas β_2 ou antagonistas α_1 [47].

1.6 Regulação do tónus vascular

O tónus vascular pode ou não ser modulado por fatores derivados do endotélio. Esta camada dos vasos sanguíneos liberta NO em resposta a diversos estímulos, como a exposição a acetilcolina [50]. O endotélio tem um papel importante na vasodilatação devido à produção de NO. O NO é um mensageiro celular sintetizado pelas NO sintetases a partir de arginina e de oxigénio molecular, nas células endoteliais. É determinante no tónus vascular em repouso e causa vasodilatação em resposta a diversos estímulos, estando associado a diversas patologias cardiovasculares [51]. Baixos níveis de NO foram associados ao desenvolvimento de aterosclerose e hipertensão [52]. A libertação de NO é estimulada pela acetilcolina, a histamina e a serotonina [47].

A vasoconstrição pode ocorrer em resposta a agonistas alfa-adrenérgicos, KCl, prostaglandinas, serotonina e endotelina-1 [53].

Os mecanismos de vasoconstrição independentes do endotélio incluem:

- 1) o influxo de cálcio através dos canais de cálcio dependentes de voltagem e os canais de cálcio operados pelo recetor;
- 2) a libertação de cálcio das reservas intracelulares;
- 3) a indução da fosforilação da miosina pela proteína cinase C;
- 4) o aumento da concentração de cálcio intracelular e estímulo direto do aparelho contrátil [54].

Os agonistas alfa-adrenérgicos, como a NA, ativam a fosfolipase C e produzem IP3 e DAG que estimulam o aumento de cálcio intracelular e causam vasoconstrição [54]. A presença de elevadas concentrações de KCl no ambiente extracelular causa despolarização das CML, levando à ativação dos canais de cálcio dependentes de voltagem e ao influxo de cálcio extracelular [47]. Como resultado deste processo também ocorre vasoconstrição.

Quanto à vasodilatação, esta também pode ser dependente do endotélio, no caso deste tecido estar intacto e secretar NO, prostaciclina ou EDHF [55].

O óxido nítrico difunde-se para o músculo liso onde induz relaxamento por duas vias:

1) ativação da guanilciclase, com aumento da concentração de cGMP e consequente ativação da proteína cinase G;

2) ativação dos canais de K⁺ que causam hiperpolarização.

Estes dois mecanismos culminam na diminuição da concentração de cálcio das CML [47]. A nível do tônus vascular, já se verificou que a metformina ativa a sintetase endotelial de óxido nítrico (eNOS) e consequentemente favorece a vasodilatação [7]. A acidose extracelular também pode causar vasodilatação porque aumenta a produção de NO e afeta os canais de potássio [56]. A serotonina e a histamina - mediadores inflamatórios - também exercem a sua ação vasodilatadora através da ativação dos recetores da proteína G nas células endoteliais, e consequente libertação de NO [57]. O endotélio pode ainda libertar fator hiperpolarizante dependente do endotélio (EDHF) e fator de contração derivado do endotélio (EDCF), este último dependente da atividade da cicloxigenase [58].

Entre os mecanismos independentes do endotélio para a vasodilatação enumeram-se:

- 1) bloqueio do influxo de cálcio através dos canais de cálcio;
- 2) inibição da libertação de cálcio das reservas intracelulares;
- 3) inibição da fosfolipase C;
- 4) inibição da guanilciclase solúvel;
- 5) inibição do aparelho contrátil [55].

1.7 Tipos de células envolvidas na contratilidade vascular

As células musculares lisas (CML) são altamente especializadas na contração e regulação do tônus vascular, pressão arterial e circulação sanguínea. Nos vasos sanguíneos, o tônus vascular é então mantido pelas CML em resposta a diferentes estímulos hormonais e hemodinâmicos que interagem com o conjunto único de proteínas contráteis, canais iónicos e moléculas sinalizadoras que estas contêm [59].

As AUH são artérias de calibre médio compostas pela túnica íntima, média e adventícia, sendo que as CML se encontram na túnica média [60]. A túnica média é composta por duas camadas de CML, uma interna aos feixes musculares e outra externa. Esta última é onde se

originam as contrações que levam ao fecho fisiológico das artérias umbilicais [39]. No entanto, esta artéria não é regulada por estímulos nervosos, e como tal não apresenta fibras nervosas como os restantes vasos sanguíneos do corpo humano [61, 62]. Por este motivo, apenas se trata de um modelo humano adequado para estudar os efeitos de substâncias vasoativas no tónus vascular como a 5-HT, a His e o K⁺ [44, 63, 64]. Na aorta de rato é possível estudar a ação da NA porque esta tem recetores adrenérgicos, ao contrário da umbilical.

As células endoteliais são constituintes primordiais dos vasos sanguíneos, fazendo a ponte entre o sistema cardiovascular e o sistema imunológico. Para além da sua importância na angiogénese, hemóstase e resposta inflamatória, também têm interesse na regulação do tónus vascular [65]. A produção de níveis basais de NO pelas células endoteliais contribui para a regulação do tónus vascular e para a preservação do comportamento não trombogénico da vasculatura [66]. Outro ponto relevante sobre estas células, é que existem muitas variações fenotípicas consoante a localização e tipo de vasos sanguíneos de que fazem parte, nomeadamente nos recetores membranares que apresentam e nas respostas que podem desencadear ao mesmo estímulo [67].

2. Materiais e métodos

2.1 Isolamento das artérias e Banho de órgãos

Recorreu-se a ratos macho adulto *Wistar* com 3 a 5 meses de vida, alojados e aclimatizados em ciclos de luz (12h luz/12h escuridão), com comida e água *ad libitum* durante pelo menos uma semana antes da experiência. Todo o procedimento anterior à utilização dos animais, foi feito de acordo com as normas europeias de proteção de animais [68] e o “*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*” promulgado pelo Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH Publication No 85-23, revised 1996). A occisão foi realizada com recurso a dióxido de carbono. Seguidamente, procedeu-se à toracectomia para remoção da aorta torácica e incubação numa solução de Krebs-bicarbonato a 37°C com carbogénio.

As AUH provieram de cordões umbilicais humanos, sujeitos a protocolo aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB) (Anexo I). As amostras dos cordões umbilicais foram recolhidas no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do CHUCB, resultantes de partos eutócicos no final de gestação. A recolha do tecido em causa foi realizada pelas enfermeiras deste serviço, dentro de intervalos de tempo não superiores a 30 minutos após os partos. Após obtenção de 3 a 7 cm de cordão umbilical proveniente da metade proximal ao recém-nascido, salvaguardou-se a sua integridade numa solução fisiológica salina (PSS) estéril, a 4°C. A solução foi enriquecida com os antibióticos - penicilina (5 U/mL), estreptomina (5 µg/mL) e anfotericina B (12.5 ng/mL) - para evitar

Efeitos da metformina a nível vascular

contaminações - e com as antiproteases - leupeptina (0.45 mg/L), benzamidina (26 mg/L) e inibidor da tripsina (10 mg/L) - para evitar a degradação das células. Foram excluídos do ensaio, todos os cordões umbilicais pertencentes a mães que apresentaram patologias durante a gravidez. Também foram excluídas do protocolo de investigação, as grávidas que fizeram medicação para além do ácido fólico durante as primeiras 21 semanas de gestação e de suplementos de ferro durante todo o período gestativo.

Tanto as aortas de rato como as AUH foram cuidadosamente isoladas a partir do tecido do rato e do cordão umbilical respetivamente, através da remoção do tecido conjuntivo e gordura visceral. Em metade das amostras, o endotélio vascular foi mecanicamente removido através da inserção de agulha e linha de algodão no lúmen arterial. Todo o procedimento de isolamento das AUH foi realizado no gelo, contrariamente ao procedimento com aorta de rato, que foi sempre feito com soluções aquecidas à T° fisiológica.

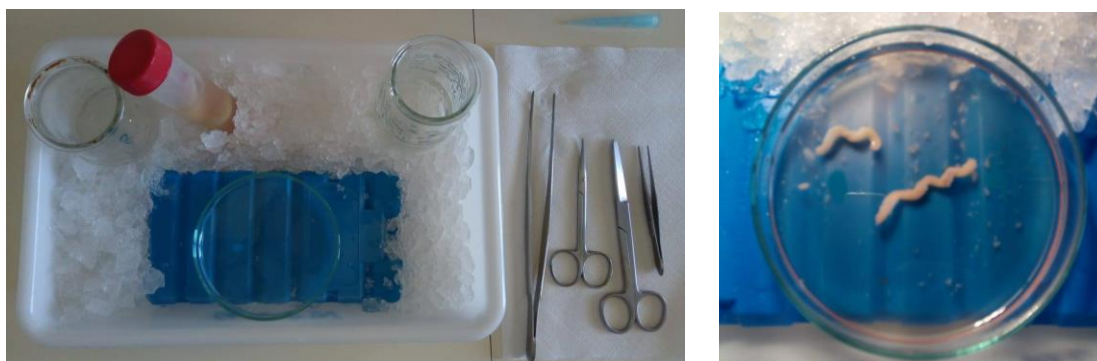


Figura 2 - A) Material necessário para o isolamento das AUH a partir do cordão umbilical. B) Artérias isoladas a partir do cordão umbilical.

De seguida, procedeu-se à segmentação das artérias isoladas em pequenos anéis vasculares de 3 a 4 mm adequados ao banho de órgãos (LE01.004, Leticia) contendo uma solução de Krebs-bicarbonato a 37 °C continuamente gaseificada com carbogénio.

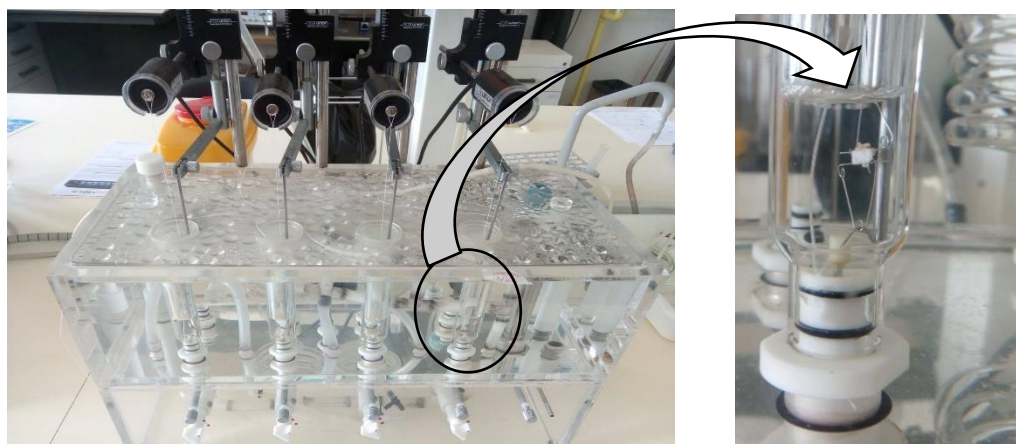


Figura 3 - Artérias suspensas no interior do banho de órgãos.

Efeitos da metformina a nível vascular

Os anéis de artéria foram suspensos entre dois arames de aço inoxidável paralelos e mediu-se a tensão aí exercida através de transdutores isométricos (TRI201, Panlab SA, Spain), um amplificador (ML118/D Quad Bridge, ADInstruments), interface PowerLab/4SP (ML750, ADInstruments) e sistema computadorizado com o software Chart5 PowerLab (ADInstruments).

A solução do banho de órgãos foi mudada a cada 15 minutos, durante os períodos de lavagem/descanso.

No referente à artéria aorta de rato, e após o período de estabelecimento de equilíbrio (45 minutos até haver uma tensão basal de 2,5 g/25 mN), efetuou-se a primeira contração dos anéis de aorta com noradrenalina (NA 1 $\mu\text{mol/L}$) para verificar a viabilidade das artérias, e as artérias com contrações inferiores a 1 g foram excluídas. De seguida sujeitaram-se as artérias a 1 $\mu\text{mol/L}$ de acetilcolina, para verificar a funcionalidade do endotélio no relaxamento. Após este primeiro teste, procedeu-se à lavagem dos anéis durante um mínimo de 45 minutos antes do estímulo seguinte. Nas artérias aorta de rato, provocou-se contração com NA (1 $\mu\text{mol/L}$) e KCl (60 mmol/L).

No referente à AUH e após o período de estabelecimento de equilíbrio (45 minutos até haver uma tensão basal de 1,5 g/15 mN), efetuou-se a primeira contração dos anéis de AUH com serotonina (5-HT; 1 $\mu\text{mol/L}$) para verificar a viabilidade das artérias. As artérias com contrações inferiores a 1 g foram excluídas. Nestas artérias também se efetuaram contrações com His (10 $\mu\text{mol/L}$), KCl (60 mmol/L) e 5-HT (10 $\mu\text{mol/L}$).

De seguida, analisou-se o efeito induzido pela metformina em concentrações entre 0,01 μM e 2000 μM sobre estas contrações. Paralelamente, efetuaram-se medições controlo com Krebs modificado.

2.2 Fármacos

Todas as drogas e químicos usados foram adquiridos na Sigma-Aldrich Química (Sintra, Portugal). A Metformina foi gentilmente oferecida pela AcoPharma (Metformina Clorhidrato 95% (Lote:171569)). Todos os fármacos foram dissolvidos em água destilada e desmineralizada e também assim se prepararam as diferentes concentrações.

Descrição do produto: Cristais brancos ou quase brancos. Facilmente solúvel em água, pouco solúveis em etanol 96% e praticamente insolúveis em acetona e em cloreto de metileno. Impurezas $\leq 0,05\%$. Validade: 1/6/2020.

2.3 Soluções

Todas as soluções tiveram o seu pH ajustado para o pH fisiológico (7,4), com recurso a medidor de pH digital.

Efeitos da metformina a nível vascular

Tabela 1 - Composição da solução de PSS concentrada (meio para conservação do cordão umbilical).

Componente	mM	ml/L OU g/L
EDTA 100mM	0,5	5 ml/L
Solução KCl 1M	5	5 ml/L
HEPES 1M	10	10 ml/L
MgCl ₂	2	4,066 g/L
NaHCO ₃	10	8,401 g/L
KH ₂ PO ₄	0,5	0,680 g/L
NaH ₂ PO ₄	0,5	0,600 g/L
Glicose	10	18,016 g/L

Tabela 2 - Composição da solução de PSS diluída (meio para conservação do cordão umbilical).

Componente	mM	ml/L
PSS básico concentrado	-	100
Solução NaCl 1M	110	110
Solução CaCl ₂ 1M	0,16	0,16

Tabela 3 - Composição da Solução de Krebs Concentrado.

Componente	mM	Mw	ml/L ou g/L
KCl 1M	5,0	74,55	5 ml/L
EDTA 100mM	0,03	372,24	0,30 ml/L
MgSO ₄ .7H ₂ O	1,2	246,48	0,2958 g/L
KH ₂ PO ₄	1,2	136,09	0,1633 g/L
Ácido Ascórbico	0,6	176,13	0,106 g/L

Tabela 4 - Composição da Solução de Krebs Diluído - solução para banho de órgãos.

Componente	mM		ml/L OU g/L	
Solução Krebs Concentrada			100	
CaCl ₂ 1M	AUH	Aorta de rato	AUH	Aorta de rato
	0,5	1,5	0,5	1,5
NaCl 1M	119		119	
NaHCO ₃	25		2,1 g/L	
Glicose	11		1,982 g/L	
Água			q.b.p. 1L	

Efeitos da metformina a nível vascular

Tabela 5 - Composição da Solução de Krebs Despolarizante - solução de Krebs contendo Cloreto de Potássio a 60mM.

SOLUÇÃO	mM	ml/L
Krebs Concentrada	-	100
CaCl ₂ 1M	0,5	1,5
NaCl 1M	64	64
KCl 1M	60	55
NaHCO ₃	25	2,1 g/L
Glicose	11	1,98 g/L
Água		q.b.p. 1L

2.4 Material

Na tabela seguinte, estão descritos os equipamentos e materiais de laboratório mais relevantes para a realização do trabalho laboratorial.

Tabela 6 - Equipamento usado durante a realização do procedimento experimental.

EQUIPAMENTO	MARCA
Balança digital	3 casas decimais: PS 2100.R2 Precision Balance, Radwag PLJ 510-3M, Kern 5 casas decimais: SARTORIUS CP225D Analytical Balance
Medidor de pH	Thermo Scientific Orion Star A211, Thermo Fisher Scientific
Material cirúrgico (tesoura, pinça, ...)	-
Banho de órgãos	LE01.004, Letica
Computador compatível com software Chart5 PowerLab	ADInstruments
Interface PowerLab/4SP	ML750, ADInstruments
Transdutores isométricos (TRI201)	Panlab SA, Spain
Amplificador ML118/D Quad Bridge	ADInstruments

2.5 Análise Estatística

Para fazer o tratamento estatístico recorreu-se ao Software *SigmaStat Statistical Analysis System*, versão 3.5 (2007).

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média de 7 ratos e 6 cordões umbilicais. A significância estatística entre dois grupos de dados foi analisada utilizando o teste *t-Student* e o teste *Mann Whitney Rank Sum Test* (teste não paramétrico). A comparação entre mais de dois grupos de dados foi analisada segundo o método ANOVA (*one-way*) e o teste *Kruskal-Wallis One Way* (teste não paramétrico), seguindo do teste post-hoc, teste de *Dunn's e Tukey*, para determinar as diferenças significativas entre as médias. Os níveis de probabilidade inferiores a 5% foram considerados significativos ($P < 0,05$).

3. Objetivos

A metformina tem demonstrado o seu potencial terapêutico em diversas patologias para além da Diabetes Mellitus tipo 2. Os seus efeitos parecem relacionar-se com o sistema endócrino e cardiovascular e o seu uso *off-label* em patologias deste foro tem vindo a crescer.

No presente estudo pretende-se avaliar a ação específica da metformina no tónus arterial, e se esta depende ou não da presença de endotélio. Para além disso, é objetivo estudar a existência de diferenças na resposta contrátil entre a artéria umbilical humana e a artéria aorta de rato.

4. Resultados

4.1 Artéria aorta de rato

No que diz respeito à artéria aorta de rato, obteve-se a distribuição de resultados presente nos Gráficos 1 e 2. Os controlos foram efetuados com o solvente (água), não se obtendo qualquer alteração significativa na resposta contrátil (dados não mostrados).

Após contração com KCl 60 mmol/L, e posterior adição de concentrações cumulativas de metformina (de 10nM a 2mM) foi notável o aumento da percentagem de relaxamento nas artérias com endotélio. Este relaxamento foi particularmente significativo a partir da concentração de 100 μ M de metformina.

Já nas artérias cujo endotélio foi removido mecanicamente, também se verificou um acréscimo das percentagens de relaxamento, mas que não se relacionou de forma tão linear com as concentrações. Nas concentrações de 0.001, 0.1, 1 e 2mM verificou-se que existe uma diferença significativa na resposta à metformina entre as artérias com e sem endotélio, após contração com cloreto de potássio, sendo que o vaso-relaxamento é superior na presença do tecido endotelial.

Efeitos da metformina a nível vascular

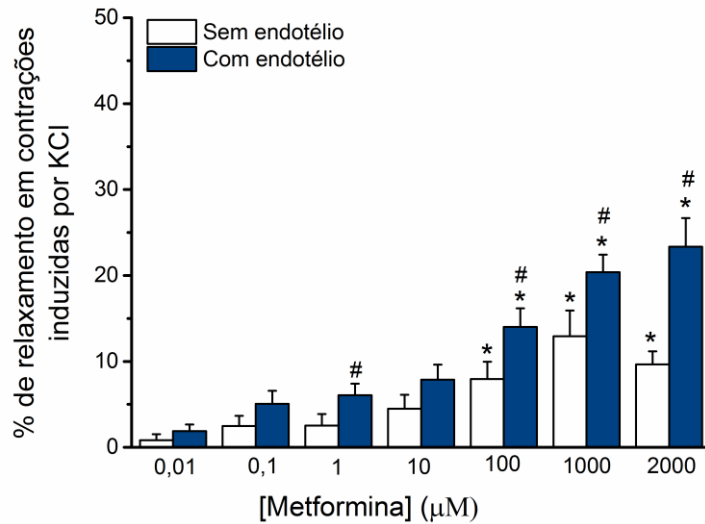


Gráfico 1 - Efeito vaso-relaxante da metformina (0,01 - 2000 µM) nas artérias aorta de rato após contração com KCl. * p<0,05 VS diferentes concentrações de metformina e # p<0,05 com VS sem endotélio, teste ONE WAY ANOVA.

No gráfico 2, podemos observar a relação da concentração de metformina com as médias das percentagens de relaxamento em artéria aorta de rato previamente contraídas com NA 1 µmol/L. Nestes testes, as percentagens de relaxamento nas artérias sem endotélio não evidenciam alterações significativas após exposição crescente à metformina. Já no que diz respeito às artérias com endotélio, houve em geral um aumento no relaxamento após contacto com a metformina em concentrações de 10, 1000 e 2000 µM relativamente ao que se verificou nas artérias sem endotélio.

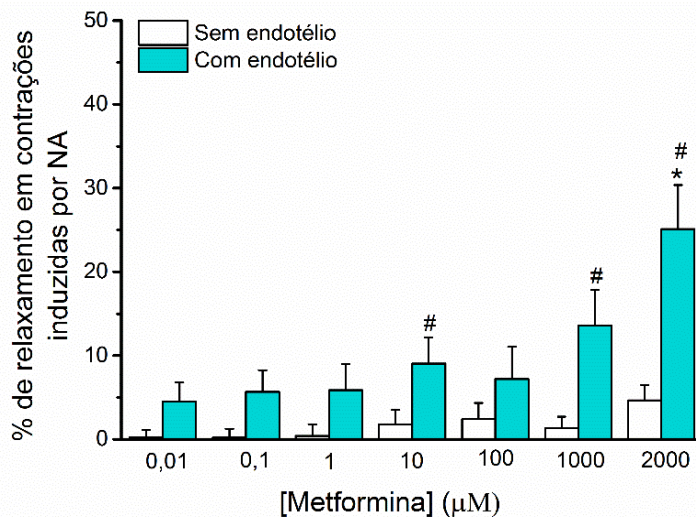


Gráfico 2 - Efeito vaso-relaxante da metformina (0,01 - 2000 µM) nas artérias aorta de rato após contração com Noradrenalina. * p<0,05 VS diferentes concentrações de metformina e # p<0,05 com VS sem endotélio, teste ONE WAY ANOVA.

4.2 Artéria umbilical humana

As AUH com endotélio contraídas com KCl relaxaram significativamente nas maiores concentrações de metformina testadas, ao contrário do que aconteceu com as AUH sem endotélio.

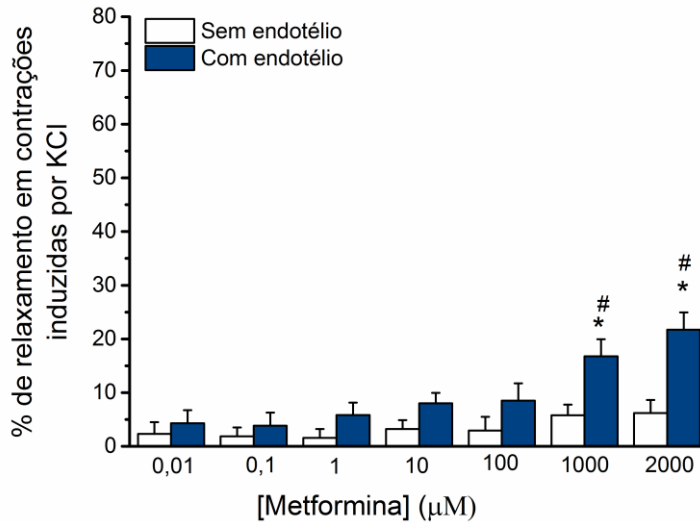


Gráfico 3 - Efeito vaso-relaxante da metformina (0,01 - 2000 µM) nas artérias umbilicais humanas após contração com KCl. * $p < 0,05$ VS diferentes concentrações de metformina e # $p < 0,05$ com VS sem endotélio, teste ONE WAY ANOVA.

As AUH sem endotélio contraídas com 5-HT só relaxaram significativamente em resposta às maiores concentrações de metformina testadas (1 e 2 mM). No entanto, as AUH com endotélio tiveram uma resposta às concentrações de metformina que foi praticamente negligenciável em termos estatísticos. Este resultado parece ser um pouco diferente do esperado, relativamente ao que se observou nas artérias aorta de rato e na AUH com contração induzida pelo KCl.

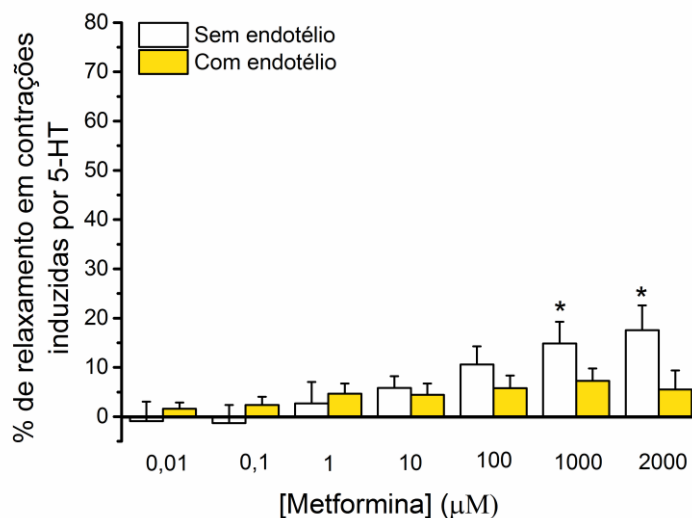


Gráfico 4 - Efeito vaso-relaxante da metformina (0,01 - 2000 µM) nas artérias umbilicais humanas após contração com Serotonina. * $p < 0,05$ VS diferentes concentrações de metformina e # $p < 0,05$ com VS sem endotélio, teste ONE WAY ANOVA.

Ao contrário do que aconteceu com os outros agentes contráteis, após contração induzida pela histamina, a metformina à concentração de 10 μM tornou-se suficiente para produzir relaxamento significativo das artérias umbilicais humanas sem endotélio. Também se verificou relaxamento significativo nas artérias com endotélio na maior concentração de metformina. Nesta última concentração verifica-se que a resposta contrátil das artérias varia com presença e ausência de endotélio.

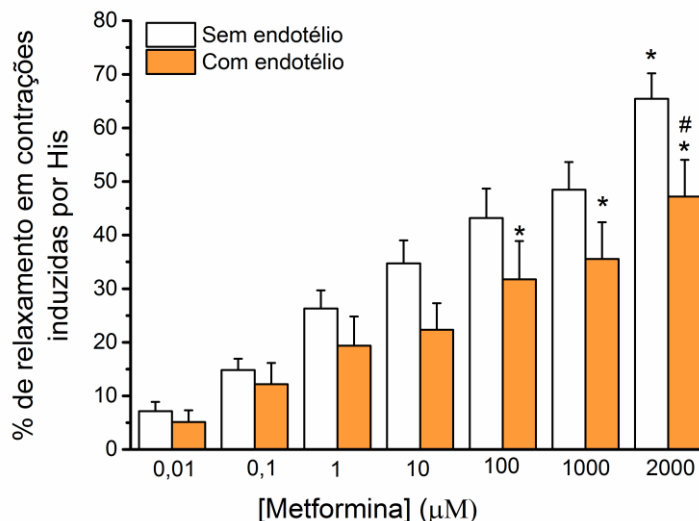


Gráfico 5 - Efeito vaso-relaxante da metformina (0,01 - 2000 μm) nas artérias umbilicais humanas após contração com Histamina. * $p < 0,05$ VS diferentes concentrações de metformina e # $p < 0,05$ com VS sem endotélio, teste ONE WAY ANOVA.

5. Discussão

5.1 Artéria aorta de rato

A contração provocada pelo KCl na artéria aorta de rato deve-se à despolarização das CML e ao conseqüente influxo de cálcio presente no meio, através dos canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo L [49]. O posterior relaxamento das artérias, com e sem endotélio, ocorreu com concentrações de metformina a partir dos 100 μm . Tal resultado parece significar que, para além do já descrito mecanismo de vasodilatação induzido pela metformina através da ativação do AMPK e da eNOS nas artérias com endotélio [7], este fármaco também desencadeia um mecanismo de relaxamento independente do endotélio. Esse mecanismo poderá passar pela diminuição do cálcio intracelular (por diminuição do influxo e/ou da libertação das reservas intracelulares), inibição de algum passo da via da fosfolipase C, abertura dos canais de potássio, inibição direta da guanilciclase solúvel ou do aparelho contrátil [55].

O efeito da metformina nas artérias contraídas com NA foi menos expressivo. A NA causa vasoconstrição através da ligação aos recetores adrenérgicos da aorta [47]. Estes recetores desencadeiam a via de sinalização celular da fosfolipase C, causando indiretamente o aumento do cálcio intracelular. Após introdução da metformina no banho de órgãos, observou-se que as artérias com endotélio tiveram percentagens de relaxamento dependentes da dose de fármaco utilizada, e por isso o relaxamento máximo ocorreu à maior concentração. Nesta experiência, ao contrário do que se verificou com o KCl, a presença do endotélio pareceu ser determinante na vasodilatação decorrente do uso da metformina. Isto sugere que a vasodilatação induzida por metformina apresenta dois mecanismos diferentes, um dependente do endotélio e outro independente, sendo que estes mecanismos são mais ou menos proeminentes consoante o agente contrátil.

Assim, os nossos dados parecem sugerir que o mecanismo vasodilatador independente do endotélio passa pela inibição dos canais de cálcio, uma vez que só se observou nas contrações provocadas por KCl - que é um agente que atua diretamente na abertura destes canais. Apesar da NA também ser capaz de ativar os canais de cálcio tipo L, como o faz indiretamente pela via da fosfolipase C [69], o contributo dos canais para a resposta contrátil é baixo e o efeito vasodilatador da metformina não é significativo.

No referente ao mecanismo vasodilatador dependente do endotélio, podemos observar que este foi significativo para ambos os agentes contrácteis utilizados. Contudo, foi mais importante nas contrações induzidas por NA, o que está de acordo com *Matsuda et. al*, que relacionou este facto com os diferentes modos de libertação de NO induzidos pelos vasoconstritores [70].

5.2 Artéria umbilical humana

O KCl atua como agente vasoconstritor pelo mesmo mecanismo descrito para a aorta de rato. Após contração com este agente, a metformina apenas provocou o relaxamento das AUH com endotélio, como era de esperar pelo seu mecanismo ativador da síntese de NO [7]. Nestas artérias, o papel do endotélio parece ser crucial na resposta relaxante à metformina, e neste caso o relaxamento nas artérias sem endotélio foi negligenciável. Este resultado está de acordo com as conclusões de outros estudos em animais e humanos, que demonstram que a metformina provoca vasodilatação dependente do endotélio [71]. Contudo, está em desacordo com os resultados obtidos na mesma experiência com aorta de rato. Isto leva-nos a concluir que ou a aorta de rato não é um bom modelo para estudar os efeitos vasculares da metformina ou que há diferenças significativas entre as células endoteliais nas duas localizações, como é expectável.

Também se induziu vasoconstrição arterial com recurso à serotonina e à histamina. De salientar que, apesar do efeito final destes agentes sobre a AHU ser a vasoconstrição pelos

mecanismos anteriormente descritos, estas moléculas também podem causar vasodilatação por se ligarem a recetores associados à proteína G_s nas CML [39]. Como foi descrito anteriormente, a serotonina induz vasoconstrição na AUH porque ativa os recetores $5-HT_{2A}$ e $5-HT_{1B/1D}$, favorecendo a via da fosfolipase C e inibindo a via da adenilciclase/cAMP, respetivamente [42]. Depois da contração das artérias com este agente, verificou-se que só as maiores concentrações de metformina usadas conseguiram relaxar significativamente as AUH sem endotélio. A histamina exerce o seu efeito contráctil maioritariamente através da ativação dos recetores H_1 acoplados à proteína G_q nas CML, que ativam a cascata fosfolipase C/IP3 e aumentam o cálcio intracelular [42, 43]. Após contração com histamina, voltou-se a verificar maior relaxamento nas artérias sem endotélio. Verifica-se então que a diferença no número de recetores que despoletam vasoconstrição contribui para as consequentes diferenças nas percentagens de vaso-relaxamento obtidas - como a histamina causa vasoconstrição apenas através de um recetor, a metformina consegue mais facilmente induzir a posterior vasodilatação.

Era expectável que as artérias com endotélio relaxassem mais do que as sem endotélio, porque já foi descrito que a metformina atua sobre a AMPK, conduzindo à ativação da eNOS e ao consequente aumento do NO (ação vasodilatadora dependente do endotélio).

Na realidade, o que se verificou foi que as artérias sem endotélio contraídas com histamina e serotonina relaxaram mais do que as com endotélio, colocando-se duas hipóteses possíveis para a sua interpretação:

- O mecanismo vasodilatador da metformina através do endotélio é subtrativo, e não cumulativo, relativamente ao mecanismo vasodilatador que esta provoca nas CML.

- Existe algo no endotélio, ou que é libertado pelo endotélio, que diminui o vaso-relaxamento, mas só existe nas AUH ou só depende do uso da serotonina/histamina (porque as artérias contraídas com KCl relaxaram mais na presença do endotélio). Existem várias substâncias vasoativas que são libertadas pelo endotélio que podem estar a influenciar negativamente a vasodilatação causada pela metformina, por terem alguma via em comum com o fármaco. Entre essas substâncias enumeram-se como possíveis interferentes: a prostaciclina, o EDHF [72], o EDHC [72], a endotelina [72], urotensina [73], péptido natriurético tipo-C [74], adrenomedulina [75], adenosina [76] e até algumas espécies reativas de oxigênio [77].

Sabemos que os mecanismos pelos quais um composto exógeno pode fazer relaxar a AUH sem influência do endotélio passa pelo bloqueio de recetores que induzem contração (como os recetores da serotonina/histamina) e pela inibição/ativação das vias que estão envolvidas na contratilidade [39]. Este facto já foi anteriormente estudado e os resultados sugerem que a metformina tem efeitos vaso-relaxantes porque atenua algumas vias ativadas por outros

agentes contráteis que aumentam o cálcio intracelular - como a via do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e a da angiotensina II [78].

Neste caso, a metformina podia estar a interagir com os recetores de serotonina ou de histamina e conseqüentemente, a desfavorecer a via da fosfolipase C e ativar a via da adenilciclase/cAMP. Como já se verificou que a metformina aumenta o AMPK ativo por aumentar o cAMP circulante [79], então a hipótese que parece mais plausível é a de que a metformina tenha causado vaso-relaxamento nas artérias sem endotélio por interferir na via do cAMP/adenilciclase. No entanto, isto não explicaria o porquê de as artérias com endotélio terem relaxado menos do que as sem endotélio, porque o efeito na via do cAMP devia ser cumulativo com o efeito vasodilatador dependente do endotélio.

Seria possível testar as hipóteses anteriormente colocadas através da realização de mais experiências com banho de órgãos. Assim podíamos analisar a influência de inibidores e ativadores das várias vias que causam alteração do tónus arterial independente do endotélio, nomeadamente os inibidores e ativadores da proteína cinase A e G, da guanil e adenilciclase e dos canais de Ca^{2+} e K^+ .

Seria ainda relevante testar a influência da exposição prolongada (efeitos genómicos) à metformina na resposta que as artérias têm à mesma experiência no banho de órgãos. Para verificar este ponto, seria possível testar as artérias depois de estas serem sujeitas a períodos de incubação com metformina no laboratório, ou idealmente, testar AUH provenientes de grávidas com diabetes gestacional tratadas com metformina. A situação aqui descrita seria ainda relevante para determinar se de facto a metformina tem efeitos de EDC a nível cardiovascular nos humanos, dado que estes resultam normalmente da exposição continuada.

De referir que esta experiência se baseou num estudo *ex vivo* e que a transposição dos resultados para os humanos tem as suas limitações. Algumas limitações têm também os diversos ensaios clínicos que tem vindo a estudar os efeitos vasculares da metformina em humanos [80] e o seu potencial farmacoterapêutico na hipertensão, no entanto todos parecem evidenciar o seu efeito benéfico no controlo da pressão arterial.

5.3 Disrupção endócrina

Se por um lado a metformina parece mesmo ser um agente vasodilatador pelos resultados aqui obtidos e pela literatura já existente, a nível do seu efeito no sistema endócrino pouco se conseguiu concluir. A hipótese que se colocou, relativamente à possibilidade da metformina também ser um disruptor endócrino em humanos, não pode com estes dados ser provada ou refutada.

Olhando objetivamente para os resultados, verifica-se que a metformina apresentou na maioria dos casos uma curva dose-resposta monotónica, isto é, o seu efeito vascular é dose dependente, ao contrário do que se verifica na maioria dos disruptores endócrinos [5]. No entanto, só se avaliaram os efeitos imediatos sobre o tónus vascular, e apesar de serem benéficos (o vaso-relaxamento transpõe-se na prática numa diminuição da pressão arterial), podem ser diferentes a longo prazo. Segundo o último parecer científico da Sociedade de Endocrinologia Internacional sobre EDC [5], é atualmente aceite que independentemente da ação maléfica ou benéfica que um composto tem sobre o metabolismo, um EDC pode ter efeitos favorecedores de doenças cardiovasculares. Ou seja, independentemente dos efeitos benéficos comprovados da metformina na diabetes, obesidade, metabolismo dos lípidos e até na pressão arterial, parece possível que esta tenha efeitos nefastos no sistema endócrino.

6. Conclusões e Perspetivas Futuras

O presente estudo permitiu deduzir três conclusões principais:

- A metformina tem efeitos vasodilatadores, independentemente da presença de endotélio e do tipo de artéria em que atua (aorta de rato ou AHU). Na aorta de rato este efeito parece ser devido à inibição dos canais de cálcio, mas o mesmo não se verifica na AHU;
- Consoante os agentes contráteis usados e o seu mecanismo vasoconstritor, a metformina induz diferentes percentagens de relaxamento arterial;
- A metformina parece atuar por mais do que um mecanismo no tónus arterial e o seu efeito nas artérias é geralmente dose-dependente.

São necessários estudos futuros para compreender o mecanismo exato pelo qual este agente interfere com a contratilidade vascular em humanos. Sugere-se a continuação desta pesquisa com foco particular na população com diabetes gestacional, visto que as AHU são matrizes biológicas acessíveis e têm vindo a surgir evidências do envolvimento dos EDC no desenvolvimento desta patologia [81]. Seria relevante comparar estes resultados com os resultados do teste de banho de órgãos de artérias submetidas a maiores períodos de tempo de contacto com o fármaco (em laboratório ou durante a gravidez). O uso de técnicas complementares, como o *Patch Clamp*, e a exposição a inibidores ou ativadores das vias e dos canais iónicos envolvidos na ação vascular da metformina podiam ajudar a explorar outras propriedades terapêuticas da metformina em patologias cardiovasculares e do metabolismo.

Os resultados preliminares deste trabalho foram apresentados na sessão de pósteres do 15º Congresso Português de Diabetologia, em Vilamoura e publicados na Revista Portuguesa de Diabetes, organizado pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia (Anexo II).

7. Bibliografia

1. Casals-Casas, C. and B. Desvergne, *Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption*. *Annu Rev Physiol*, 2011. **73**: p. 135-62.
2. Zoeller, R.T., et al., *Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society*. *Endocrinology*, 2012. **153**(9): p. 4097-110.
3. Diamanti-Kandarakis, E., et al., *Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement*. *Endocr Rev*, 2009. **30**(4): p. 293-342.
4. Tabb, M.M. and B. Blumberg, *New modes of action for endocrine-disrupting chemicals*. *Mol Endocrinol*, 2006. **20**(3): p. 475-82.
5. Gore, A.C., et al., *EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals*. *Endocr Rev*, 2015. **36**(6): p. E1-E150.
6. Monneret, C., *What is an endocrine disruptor?* *C R Biol*, 2017. **340**(9-10): p. 403-405.
7. Foretz, M., et al., *Metformin: from mechanisms of action to therapies*. *Cell Metab*, 2014. **20**(6): p. 953-66.
8. Graham, G.G., et al., *Clinical pharmacokinetics of metformin*. *Clin Pharmacokinet*, 2011. **50**(2): p. 81-98.
9. *Metformin 2D structure*. [cited 2018 December 22]; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4091>.
10. Natali, A. and E. Ferrannini, *Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review*. *Diabetologia*, 2006. **49**(3): p. 434-41.
11. Plutzky, J., G. Viberti, and S. Haffner, *Atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus and insulin resistance: mechanistic links and therapeutic targets*. *J Diabetes Complications*, 2002. **16**(6): p. 401-15.
12. Violet, B., et al., *Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview*. *Clin Sci*, 2012. **122**(6): p. 253-70.
13. Kim, Y.D., et al., *Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP*. *Diabetes*, 2008. **57**(2): p. 306-14.
14. Wu, T., et al., *Metformin reduces the rate of small intestinal glucose absorption in type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab*, 2017. **19**(2): p. 290-293.
15. Xu, T., et al., *Effects of metformin on metabolite profiles and LDL cholesterol in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2015. **38**(10): p. 1858-67.
16. Schneider, J., et al., *Metformin-induced changes in serum lipids, lipoproteins, and apoproteins in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Atherosclerosis*, 1990. **82**(1-2): p. 97-103.
17. Howes, L.G., P. Sundaresan, and D. Lykos, *Cardiovascular effects of oral hypoglycaemic drugs*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1996. **23**(3): p. 201-6.

18. Philpott, H.L., et al., *Drug-induced gastrointestinal disorders*. Postgrad Med J, 2014. **90**(1065): p. 411-9.
19. Kuan, W., C.J. Beavers, and M.E. Guglin, *Still sour about lactic acidosis years later: role of metformin in heart failure*. Heart Fail Rev, 2018. **23**(3): p. 347-353.
20. Tucker, G.T., et al., *Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus*. Br J Clin Pharmacol, 1981. **12**(2): p. 235-46.
21. Zhou, M., L. Xia, and J. Wang, *Metformin transport by a newly cloned proton-stimulated organic cation transporter (plasma membrane monoamine transporter) expressed in human intestine*. Drug Metab Dispos, 2007. **35**(10): p. 1956-62.
22. Muller, J., et al., *Drug specificity and intestinal membrane localization of human organic cation transporters (OCT)*. Biochem Pharmacol, 2005. **70**(12): p. 1851-60.
23. Wagner, D.J., T. Hu, and J. Wang, *Polyspecific organic cation transporters and their impact on drug intracellular levels and pharmacodynamics*. Pharmacol Res, 2016. **111**: p. 237-246.
24. Pentikainen, P.J., P.J. Neuvonen, and A. Penttila, *Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man*. Eur J Clin Pharmacol, 1979. **16**(3): p. 195-202.
25. Niemuth, N.J. and R.D. Klaper, *Low-dose metformin exposure causes changes in expression of endocrine disruption-associated genes*. Aquat Toxicol, 2018. **195**: p. 33-40.
26. (12) *Management of diabetes in pregnancy*. Diabetes Care, 2015. **38**(9): p. dc15-S015.
27. *Anexo I do Prontuário Terapêutico - Fármacos e Gravidez*. 2016 [cited 2019 May 19]; 12ª edição:[Available from: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>.
28. Lindsay, R.S. and M.R. Loeken, *Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties*. Diabetologia, 2017. **60**(9): p. 1612-1619.
29. Feng, L., et al., *Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis*. Gynecol Endocrinol, 2015. **31**(11): p. 833-9.
30. Rowan, J.A., et al., *Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(19): p. 2003-15.
31. Balsells, M., et al., *Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2015. **21**(350).
32. *13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. Diabetes Care, 2018. **41**(Suppl 1): p. S137-S143.
33. Vanky, E., et al., *Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2005. **83**(5): p. 1575-8.
34. Scheurer, M., et al., *Occurrence and fate of the antidiabetic drug metformin and its metabolite guanylurea in the environment and during drinking water treatment*. Water Res, 2012. **46**(15): p. 4790-802.

35. Lee, J.W., et al., *Metformin-induced endocrine disruption and oxidative stress of *Oryzias latipes* on two-generational condition*. J Hazard Mater, 2019. **367**: p. 171-181.
36. Niemuth, N.J. and R.D. Klaper, *Emerging wastewater contaminant metformin causes intersex and reduced fecundity in fish*. Chemosphere, 2015. **135**: p. 38-45.
37. Kabir, E.R., M.S. Rahman, and I. Rahman, *A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health*. Environ Toxicol Pharmacol, 2015. **40**(1): p. 241-58.
38. Kellow, Z.S. and V.A. Feldstein, *Ultrasound of the placenta and umbilical cord: a review*. Ultrasound Q, 2011. **27**(3): p. 187-97.
39. Lorigo, M., et al., *How is the human umbilical artery regulated?* J Obstet Gynaecol Res, 2018. **44**(7): p. 1193-1201.
40. Bogoni, G., et al., *Characterization of endothelin receptors in the human umbilical artery and vein*. Br J Pharmacol, 1996. **119**(8): p. 1600-4.
41. Quan, A., et al., *5-hydroxytryptamine and thromboxane A2 as physiologic mediators of human umbilical artery closure*. J Soc Gynecol Investig, 2003. **10**(8): p. 490-5.
42. Santos-Silva, A.J., et al., *Regulation of human umbilical artery contractility by different serotonin and histamine receptors*. Reprod Sci, 2009. **16**(12): p. 1175-85.
43. Hawley, J., P.C. Rubin, and S.J. Hill, *Distribution of receptors mediating phosphoinositide hydrolysis in cultured human umbilical artery smooth muscle and endothelial cells*. Biochem Pharmacol, 1995. **49**(7): p. 1005-11.
44. Tufan, H., et al., *Contractile responses of the human umbilical artery to KCl and serotonin in Ca-free medium and the effects of levromakalim*. Life Sci, 2003. **72**(12): p. 1321-9.
45. Morgado, M., et al., *Cyclic nucleotide-dependent relaxation pathways in vascular smooth muscle*. Cell Mol Life Sci, 2012. **69**(2): p. 247-66.
46. Clyman, R.I., et al., *Guanosine 3',5'-monophosphate and adenosine 3',5'-monophosphate content of human umbilical artery*. J Clin Invest, 1975. **55**(5): p. 1020-5.
47. Rameshrad, M., et al., *Rat aorta as a pharmacological tool for in vitro and in vivo studies*. Life Sci, 2016. **145**: p. 190-204.
48. Rocha, M.L. and L.M. Bendhack, *Relaxation evoked by extracellular Ca²⁺ in rat aorta is nerve-independent and involves sarcoplasmic reticulum and L-type Ca²⁺ channel*. Vascul Pharmacol, 2009. **50**(3-4): p. 98-103.
49. Oloyo, A.K., et al., *Testosterone relaxes abdominal aorta in male Sprague-Dawley rats by opening potassium (K⁺) channel and blockade of calcium (Ca²⁺) channel*. Pathophysiology, 2011. **18**(3): p. 247-53.
50. Furchgott, R.F., *The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1984. **24**: p. 175-97.

51. Nathan, C., *Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells*. *Faseb J*, 1992. **6**(12): p. 3051-64.
52. Ameer, O.Z., et al., *Pharmacological mechanisms underlying the vascular activities of *Loranthus ferrugineus* Roxb. in rat thoracic aorta*. *J Ethnopharmacol*, 2010. **127**(1): p. 19-25.
53. Chang, G.J., et al., *Endothelium-dependent and -independent vasorelaxation induced by CIJ-3-2F, a novel benzyl-furoquinoline with antiarrhythmic action, in rat aorta*. *Life Sci*, 2010. **86**(23-24): p. 869-79.
54. Li, X., et al., *Dual effects of sodium aescinate on vascular tension in rat thoracic aorta*. *Microvasc Res*, 2010. **79**(1): p. 63-9.
55. Chen, G.P., et al., *Endothelium-independent vasorelaxant effect of sodium ferulate on rat thoracic aorta*. *Life Sci*, 2009. **84**(3-4): p. 81-8.
56. Celotto, A.C., et al., *Acidosis induces relaxation mediated by nitric oxide and potassium channels in rat thoracic aorta*. *Eur J Pharmacol*, 2011. **656**(1-3): p. 88-93.
57. Hobbs, A.J., A. Higgs, and S. Moncada, *Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target*. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1999. **39**: p. 191-220.
58. Vanhoutte, P.M., *Endothelial dysfunction in hypertension*. *J Hypertens Suppl*, 1996. **14**(5): p. S83-93.
59. Owens, G.K., M.S. Kumar, and B.R. Wamhoff, *Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease*. *Physiol Rev*, 2004. **84**(3): p. 767-801.
60. Rockelein, G. and R. Schneider, *[Three-dimensional analysis of the tunica media of umbilical arteries. Scanning electron microscopy study]*. *Z Geburtshilfe Perinatol*, 1992. **196**(6): p. 266-72.
61. Ferguson, V.L. and R.B. Dodson, *Bioengineering aspects of the umbilical cord*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009. **144**(1): p. 21.
62. Meyer, W.W., et al., *Structure and closure mechanism of the human umbilical artery*. *Eur J Pediatr*, 1978. **128**(4): p. 247-59.
63. Santos-Silva, A.J., et al., *PDE4 and PDE5 regulate cyclic nucleotides relaxing effects in human umbilical arteries*. *Eur J Pharmacol*, 2008. **582**(1-3): p. 102-9.
64. Milesi, V., et al., *Potassium channels in human umbilical artery cells*. *J Soc Gynecol Investig*, 2003. **10**(6): p. 339-46.
65. Sturtzel, C., *Endothelial Cells*. *Adv Exp Med Biol*, 2017: p. 57613-8_4.
66. Gimbrone, M.A., Jr. and G. García-Cardeña, *Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis*. *Circ Res*, 2016. **118**(4): p. 620-36.
67. Galley, H.F. and N.R. Webster, *Physiology of the endothelium*. *Br J Anaesth*, 2004. **93**(1): p. 105-13.
68. *Directiva 2010/63/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 22 de setembro de 2010, relativa à protecção dos animais utilizados para fins científicos*. 2010: Jornal Oficial da União Europeia.

69. Piascik, M.T. and D.M. Perez, *Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions*. J Pharmacol Exp Ther, 2001. **298**(2): p. 403-10.
70. Matsuda, K., et al., *Influences of endothelium on the time course of noradrenaline-, 5-HT-, prostaglandin F2alpha- and high-K+-induced contractions in aortae of WKY and SHRSP*. J Smooth Muscle Res, 1998. **34**(5-6): p. 207-19.
71. Patel, J.P., et al., *Effects of metformin on endothelial health and erectile dysfunction*. Transl Androl Urol, 2017. **6**(3): p. 556-565.
72. Vanhoutte, P.M. and B. Eber, *Endothelium-derived relaxing and contracting factors*. Wien Klin Wochenschr, 1991. **103**(14): p. 405-11.
73. Maguire, J.J., et al., *Cellular distribution of immunoreactive urotensin-II in human tissues with evidence of increased expression in atherosclerosis and a greater constrictor response of small compared to large coronary arteries*. Peptides, 2004. **25**(10): p. 1767-74.
74. Chauhan, S.D., et al., *Release of C-type natriuretic peptide accounts for the biological activity of endothelium-derived hyperpolarizing factor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(3): p. 1426-31.
75. Nishikimi, T. and Y. Nakagawa, *Adrenomedullin as a Biomarker of Heart Failure*. Heart Fail Clin, 2018. **14**(1): p. 49-55.
76. Silva, L., et al., *Insulin/adenosine axis linked signalling*. Mol Aspects Med, 2017. **55**: p. 45-61.
77. Suresh, K. and L.A. Shimoda, *Endothelial Cell Reactive Oxygen Species and Ca(2+) Signaling in Pulmonary Hypertension*. Adv Exp Med Biol, 2017. **967**: p. 299-314.
78. Sharma, R.V. and R.C. Bhalla, *Metformin attenuates agonist-stimulated calcium transients in vascular smooth muscle cells*. Clin Exp Hypertens, 1995. **17**(6): p. 913-29.
79. Hawley, S.A., et al., *Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation*. Cell Metab, 2010. **11**(6): p. 554-65.
80. Thomopoulos, C., G. Katsimaglis, and T. Makris, *Metformin and blood pressure lowering: a questioned association*. J Hypertens. 2017 Jan;**35**(1):27-28. doi: 10.1097/HJH.0000000000001146.
81. Ehrlich, S., et al., *Endocrine Disruptors: A Potential Risk Factor for Gestational Diabetes Mellitus*. Am J Perinatol, 2016. **33**(13): p. 1313-1318.

Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária distingue-se das outras instituições do sistema nacional de saúde por ser o local com maior proximidade dos utentes. Para além disso, representa o sector com mais farmacêuticos ativos na atualidade [1].

Neste contexto, o farmacêutico comunitário é um dos profissionais de saúde com maior contacto com o público, assumindo um papel essencial como agente promotor de saúde e especialista na farmacoterapia. A sua atividade multidisciplinar põe diariamente à prova os conhecimentos de farmacologia e patofisiologia, aliados a conhecimentos de gestão e comunicação.

Este relatório resume a aprendizagem feita durante o estágio de 11 semanas realizado na Farmácia Sant'Ana, sob orientação da Dr.^a Paula Bártole e da Dr.^a Carolina Goulão.

2. Organização da Farmácia Sant'Ana

2.1 Localização

A Farmácia Sant'Ana integra-se no Centro Comercial Covilhã Shopping, na Alameda Pêro da Covilhã e pertence à freguesia da Boidobra, no concelho da Covilhã.

2.2 Horário

A Farmácia Sant'Ana está aberta ao público todos os dias do ano (exceto a 25 de dezembro e 1 de janeiro), entre as 9h e as 22h. Uma vez por semana a Farmácia está de turno de serviço permanente entre as 22h e as 9h, altura excecional em que o atendimento é feito através do Postigo de Atendimento [2].

2.3 Instalações e Organização

A Farmácia Sant'Ana garante todas as condições de acessibilidade do público às suas instalações, pois apesar de estar integrada num centro comercial, tem acesso direto pela rua. No exterior, está identificada com a cruz verde iluminada, com o vocábulo Farmácia e com a placa que nomeia a direção técnica e a propriedade [3]. O seu espaço físico inclui a zona de atendimento ao público, armazém, laboratório, lavabos e gabinete de atendimento

personalizado (GAP), tal como previsto no artigo 29º do DL nº307/2007 de 31 de agosto [3]. Para além disso, possui uma sala de reuniões e o gabinete da direção técnica.

As áreas totais mínimas das secções acima enumeradas estão de acordo com o estabelecido pela Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho [4]:

- área total mínima de 95 m²
- sala de atendimento ao público (com pelo menos 50 m²);
- armazém (com pelo menos 25 m²);
- laboratório (com pelo menos 8 m²);
- instalações sanitárias (com pelo menos 5 m²);
- GAP (com pelo menos 7 m²).

No rés-do-chão da Farmácia localiza-se a zona de atendimento, o GAP, o laboratório e a zona de receção de encomendas.

A zona de atendimento possui 4 balcões, devidamente equipados com computadores, impressoras, sistemas de leitura ótica de códigos de barras e terminais de multibanco. Atrás dos balcões, mas visíveis para os utentes, estão arrumados os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) organizados por classificação farmacoterapêutica, medicamentos homeopáticos, suplementos alimentares, medicamentos veterinários e alguns produtos de puericultura e dermocosmética. Também nesta zona, mas ocultos para os utentes, encontram-se medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) como pomadas, xaropes, supositórios e algumas formas farmacêuticas sólidas com maior volume de vendas (paracetamol, ibuprofeno, ...). Na zona acessível aos utentes, os lineares estão organizados por categoria: produtos para o cuidado do Rosto, Corpo e Cabelo, produtos para a Maternidade, Higiene Oral, Nutrição e Podologia - e subcategorias. Existem ainda duas gôndolas contendo produtos de saúde sazonais, cujo conteúdo vai variando consoante as promoções e os objetivos de venda da Farmácia. Deste modo, a equipa da Farmácia Sant'Ana garante o acesso dos utentes aos produtos de venda livre e obriga a que a dispensa de medicamentos seja intermediada por um técnico ou farmacêutico. É ainda neste espaço que se encontra um equipamento automático de pesagem, medição de altura e tensão arterial. A Farmácia Sant'Ana não expõe produtos nas montras, mas apresenta cartazes publicitários.

O GAP é um espaço reservado para a prestação de serviços farmacêuticos e para todas as situações em que um aconselhamento mais personalizado ou privado seja necessário. Relativamente aos serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias definidos pela Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro e alterados pela Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril [5], nesta Farmácia estão contemplados:

- Administração de medicamentos: se solicitado pelo utente;

Efeitos da metformina a nível vascular

- Utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica: nomeadamente testes de glicémia capilar, colesterol total, medição de tensão arterial e determinação de parâmetros antropométricos;
- Administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação: pela enfermeira, em horário específico;
- Consultas de Aconselhamento Nutricional: mediante solicitação do utente;
- Serviços simples de enfermagem.

Todo o tipo de serviços prestados e o respetivo preço, está exposto de forma visível, nas instalações da Farmácia Sant'Ana.

O Laboratório, também localizado no rés do chão, está equipado com todo o material de laboratório, matérias-primas e infraestruturas obrigatórias para a preparação de medicamentos manipulados e preparações extemporâneas. As preparações oficinais e magistrais ficam aí temporariamente armazenadas até à sua dispensa (normalmente a Farmácia informa o utente da hora em que poderá levantar este medicamento, através duma estimativa do tempo necessário para a sua preparação e verificação). Por motivos logísticos, são normalmente aí armazenados também alguns dispositivos médicos, nomeadamente algodão, seringas, compressas, luvas, material de penso e produtos de apoio para ostomizados.

A zona de receção e conferência de encomendas é composta por uma zona de arrumação e uma secretária de serviço. Na zona de arrumação encontra-se um frigorífico e um armário de gavetas para arrumação dos MSRM. Este armário tem as formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas organizadas por ordem alfabética de denominação comum internacional. Os medicamentos psicotrópicos/estupefacientes, os contraceptivos orais, as saquetas com pós ou granulados, os colírios oftálmicos, as soluções orais, as formulações injetáveis, os adesivos transdérmicos, os inaladores e os produtos auriculares estão também organizados neste móvel por ordem alfabética de marca comercial. A secretária - equipada com computador, impressora de etiquetas/códigos de barras, impressora de talões, telefone e telemóvel - serve de apoio na receção e gestão de encomendas e reservas. O computador dispõe das seguintes ferramentas:

- Software SIFARMA 2000;
- Software HW4 para monitorização de humidade e temperatura das diversas áreas da farmácia. Segundo as orientações legais, nos diversos espaços da farmácia, as condições de humidade e temperatura devem ser monitorizadas permanentemente com recurso a software de medição e registo apropriado [10]. Para garantir estas condições, o software faz medições constantes e registos periódicos ao longo do dia e, semanalmente, um farmacêutico valida

Efeitos da metformina a nível vascular

os registos referentes à zona de atendimento, armazém, conferência e frigorífico;

- Software eletrónico para efetuar contagens de existências/físicas;
- Sistema de videovigilância, apenas acessível ao responsável pelo mesmo.

No primeiro andar da farmácia, localiza-se o armazém, os vestiários, casa-de-banho, escritório da diretora técnica e sala de reuniões.

O armazém ocupa a maioria deste piso, e tem o stock dos produtos existentes na farmácia organizados em armários/prateleiras correspondentes à arrumação da zona de atendimento e ao armário de gavetas da zona de conferência.

Os vestiários, lavabos e sala de reuniões são para uso interno dos colaboradores.

2.4 Recursos Humanos

A farmácia Sant'Ana integra no seu quadro 4 farmacêuticos a tempo inteiro e 1 em *part-time*, 2 técnicas de Farmácia e 2 técnicas auxiliares de Farmácia. A equipa colabora ainda com um Contabilista, uma Operacional de Limpeza e uma Enfermeira.

A diretora técnica - Dr.^a Paula Bártole - zela pelo cumprimento das alíneas do artigo 20º do Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto [3]:

- a) Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- b) Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- c) Promover o uso racional do medicamento;
- d) Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- e) Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
- f) Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- g) Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- h) Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- i) Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- j) Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica.

A diretora técnica é, portanto, responsável pelos atos de todos os colaboradores da farmácia e na sua ausência estas funções são da responsabilidade dos farmacêuticos de serviço, registados no INFARMED como substitutos - Dr.^a Alexandra Abreu, Dr.^a Carolina Goulão e Dr. João Silva.

Para trabalhar na Farmácia Sant'Ana, os funcionários devem concordar com o código de conduta da farmácia e possuir um seguro multirriscos e de acidentes de trabalho.

Toda a equipa técnica pode participar em cursos de formação científica, seminários, simpósios, ações de formação, congressos, encontros profissionais e científicos, nos dias que anualmente lhes são destinados. Para além disso, é prática corrente, participarem em formações *e-learning* nos seus tempos livres. No decorrer do meu estágio participei em formações presenciais das marcas *Uriage*®, *Pfizer*® e *Farmodiética*®.

3. Informação e Documentação científica

Faz parte dos deveres do farmacêutico a atualização do seu conhecimento em termos técnico-científicos, quer seja por iniciativa própria quer seja por incentivo da entidade patronal. Neste sentido, e de forma a garantir a tomada de decisões informadas e autónomas, a Dr.^a Paula Goulão disponibiliza uma série de publicações recomendadas pelo INFARMED [3]: a última edição da Farmacopeia Portuguesa em formato eletrónico (FP), o Prontuário Terapêutico, o *Simposium* Terapêutico, o Formulário Galénico Português (FGP), o Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos, o Índice Nacional Terapêutico e os procedimentos operativos concebidos pelos farmacêuticos da Farmácia Sant'Ana.

De salientar ainda é a compilação de informação científica disponível no SIFARMA 2000 sobre os medicamentos, ferramenta muito útil e acessível a partir de qualquer computador da Farmácia. Este software garante o rápido acesso a informação como: posologias, reações adversas, indicações terapêuticas, interações e contra-indicações durante o atendimento. Todos os computadores têm também acesso à Internet o que facilita a consulta de outras fontes e websites que se considerem relevantes.

Atualmente e com a facilidade de acesso à informação online, já é pouco comum contactar telefonicamente centros de informação como o Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos e o Centro de Informação de Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias (CEDIME). No entanto, na Farmácia Sant'Ana é recorrente contactar a Linha de Apoio sobre Acordos de participação e o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF) da Associação Nacional das Farmácias (ANF).

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

De acordo com o Estatuto do medicamento [6]:

«Medicamento» é toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;

Os medicamentos não devem ser confundidos com dispositivos médicos, suplementos alimentares ou cosméticos, pois a sua composição, modo e objetivo de utilização são significativamente diferentes. Por este motivo, a organização da farmácia serve também para permitir ao Farmacêutico dispensar de forma intuitiva todos os produtos de saúde, garantindo o seu uso racional e seguro conforme decretado no Estatuto do Medicamento.

A maioria dos medicamentos e produtos de saúde que entram no circuito da Farmácia Sant'Ana estão identificados por um código de barras e um código nacional do produto (CNP). Quando estes códigos são lidos e detetados pelo sistema informático SIFARMA 2000 remetem para a ficha do produto: um formulário que contém informação essencial relativa a estatística de vendas, histórico de compras, classificação farmacoterapêutica e *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC), forma farmacêutica, informação científica e localização por área de aprovisionamento na farmácia.

Dentro dos medicamentos, considero de particular importância ter atenção para a organização e gestão de medicamentos com estatutos especiais, como os definidos no Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro [7]:

- Substância Psicotrópica: “qualquer substância, natural ou sintética, ou qualquer produto natural constante das tabelas I, II, III e V”;

-Estupefaciente: “qualquer substância, natural ou sintética, das tabelas I e II”.

Os cuidados especiais a ter com o seu aprovisionamento e dispensa serão descritos adiante na secção 7.2.

Para além destes, foi essencial durante o estágio ter presentes os conceitos como [6]:

- «Medicamento genérico», medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados;

- «Preparado oficial» qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos

serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço.

- «Fórmula magistral» o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina;

No contexto de farmácia comunitária, em particular na vertente da gestão de stocks, importa ainda definir um grupo particular de medicamentos: os rateados. Trata-se dum grupo de MSRM com disponibilidade reduzida por parte dos armazenistas a nível nacional. Por este motivo, apenas são acessíveis através de um pedido mensal por parte da diretora técnica e a sua distribuição pelas farmácias que os solicitem é feita de forma racionada.

Nesta lógica, surgiu também a Via Verde do Medicamento. Esta via inclui uma lista de produtos que são de tal modo escassos, que os distribuidores têm de os segregar numa espécie de stock de segurança nos seus armazéns. São entregues com prioridade às farmácias que mais rapidamente os solicitem mediante apresentação de receita médica, pelo que se adequa o nome “via verde”.

5. Aprovisionamento e armazenamento

Tendo em conta que as farmácias comunitárias são entidades privadas com capital e espaço limitado, deve haver um rigoroso controlo de stocks e escolha de fornecedores. Não obstante, é essencial garantir a acessibilidade dos utentes aos medicamentos e outros produtos de saúde, em tempo útil, para não prejudicar a sua farmacoterapia.

5.1 Receção de encomendas

Desde o primeiro dia, a equipa da farmácia Sant’Ana começou a introduzir-me ao circuito de receção, armazenamento e gestão de medicamentos e outros produtos de saúde, procedimento fundamental para o bom funcionamento da Farmácia. A receção de encomendas inicia-se com a rigorosa verificação das quantidades, prazos de validade e preços de todos os produtos. Simultaneamente deve averiguar-se o bom estado das encomendas. Após confirmar os dados de faturação, procede-se à etiquetagem dos produtos sem preço impresso na cartonagem (PIC) e ao seu aprovisionamento. Todos os procedimentos são executados por um operador, e de seguida verificados por outro colaborador.

Os procedimentos anteriormente descritos realizam-se várias vezes ao dia na Farmácia Sant’Ana, que repõe os seus stocks com base nas necessidades dos utentes identificadas. Para além destes procedimentos aquando da receção de encomendas, mensalmente faz-se a

verificação de prazos de validade com base numa listagem gerada pelo SIFARMA 2000 dos produtos a expirar nos 3 meses seguintes.

5.2 Arrumação

Outro ponto importante na gestão do aprovisionamento, é a garantia da localização adequada dos produtos. Durante o período do meu estágio, o *staff* da Farmácia Sant'Ana estava em processo de atualização do sistema informático relativamente à localização física dos produtos na farmácia. O objetivo da equipa era facilitar a sua localização com recurso ao SIFARMA 2000, indicando na ficha de cada produto o armário/expositor/gaveta/prateleira exata onde cada um se encontrava quer na zona de atendimento como no armazém. Também contribuí para esta tarefa de organização e no final do estágio pude usufruir desta ferramenta de forma muito mais fácil e intuitiva. Os produtos estão organizados pela ordem de critérios resumida no seguinte fluxograma.

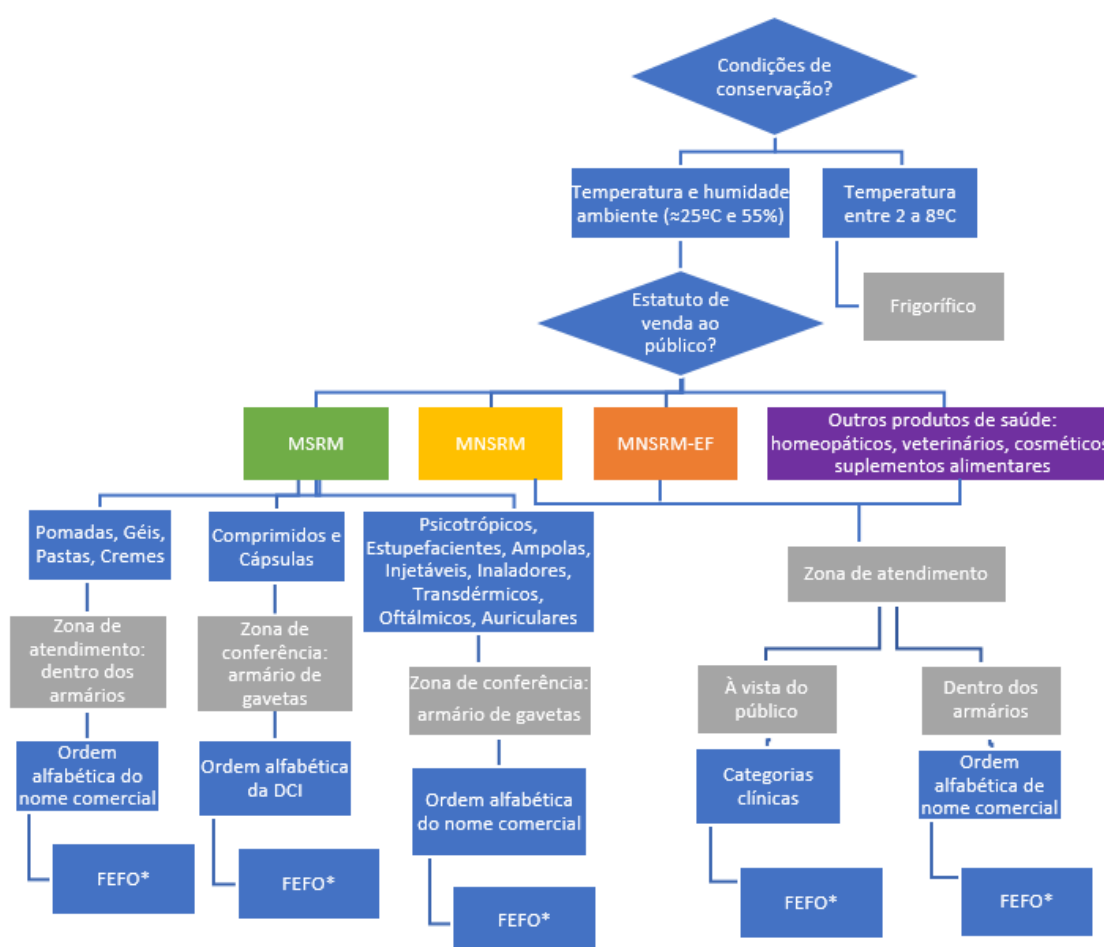


Figura 4 - Critérios de organização dos medicamentos e produtos de Saúde na Farmácia Sant'Ana (*FEFO - First Expire, First Out).

5.3 Contacto com fornecedores

Quanto à seleção de fornecedores, em geral, a Farmácia é livre de escolher aquele que lhe oferece melhores preços e vantagens de entrega (periodicidade, variedade, proximidade da

localização do armazém, ...). A Farmácia Sant'Ana tem dois distribuidores preferenciais: a Alliance Healthcare e a Plural, que fazem até três entregas por dia. Caso estes armazenistas não consigam satisfazer algum pedido urgente, a Udifar é o terceiro fornecedor preferido. Ocasionalmente, também se fazem pedidos diretos aos laboratórios, nomeadamente de produtos cosméticos.

Para adquirir medicamentos ou outros produtos, a Farmácia deve estabelecer primeiramente um canal de contacto com um fornecedor e com ele negociar os preços a praticar. De seguida, o pessoal poderá proceder à realização da encomenda, por diferentes modalidades:

- Encomenda diária: Cada produto existente na farmácia tem a si associado uma ficha onde consta o stock mínimo e máximo que deve existir, calculado com base no volume de vendas. Quando o stock mínimo é atingido, atinge-se o ponto de encomenda e o software sugere automaticamente o pedido de um certo número de unidades necessárias para atingir o valor de stock máximo. Duas vezes ao dia, o SIFARMA 2000 apresenta então uma proposta que engloba todos os produtos que se encontram abaixo ou ao nível do stock mínimo, e que, após validação por parte de um farmacêutico, é enviada eletronicamente ao fornecedor escolhido.
- Encomenda instantânea: Durante o atendimento, o operador pode verificar a falta de um produto específico (que não existe em stock ou que não se prevê chegar em breve), assim o módulo de atendimento do sistema informático permite encomendar diretamente esse produto e reservá-lo ou não para o utente que desencadeou o pedido. É boa prática dos colaboradores da farmácia Sant'Ana manter um registo manual do número da encomenda instantânea, o nome e o código do produto, o operador requerente, a hora do pedido e a data prevista da sua chegada. Deste modo, sempre que uma encomenda deste tipo é detetada na área de rececionamento, qualquer operador pode de imediato pô-la de parte e facilitar a sua dispensa. De salientar que, segundo a Deliberação n.º 021/CD/2011, de 27 de janeiro, do INFARMED, I.P. e tendo em conta o atual sistema de fornecimento de medicamentos às farmácias, se considera suficiente um período máximo de 12h para conseguir fornecer ao utente um medicamento que se encontre esgotado na farmácia, mas não nos distribuidores. A maioria destas encomendas na Farmácia Sant'Ana chega na entrega seguinte, ou seja, em menos de 12h.
- Encomenda tipo: O SIFARMA 2000 permite criar uma lista de medicamentos e produtos de saúde que fica guardada no sistema informático e pode ser pedida em qualquer momento em que se preveja um tipo de vendas semelhantes a outros períodos. Por exemplo, pode criar-se uma encomenda tipo para enviar aos fornecedores sempre que a Farmácia esteja de turno, tendo em conta as solicitações mais comuns durante o período noturno.
- Encomenda diretamente ao laboratório ou fabricante: são úteis para produtos de venda sazonal, dermocosmética e ortopedia. Geralmente estes produtos são

encomendados anual, semestral ou trimestralmente, em grande quantidade, o que permite obter melhores condições de aquisição.

5.4 Devoluções

Ocasionalmente, o staff pode detetar a necessidade de devolver um produto que adquiriu. Os motivos que justificam as devoluções são:

- Prazo de validade ultrapassado/perto do fim
- Embalagem danificada ou incompleta
- Recolha/retirada do mercado por inconformidade/efeitos adversos graves
- Aspetto do produto alterado
- Ausência de encomenda/faturação
- Necessidade de remarcação do Preço de venda ao público (PVP)
- Erro no pedido (por parte da farmácia)

O pedido de devolução pode ser gerado eletronicamente por um farmacêutico, através do SIFARMA 2000. Neste caso, deve gerar-se uma Nota de Devolução, que indique qual o produto em causa, que quantidade se pretende devolver, qual o motivo da devolução e a encomenda de origem do mesmo (nº de fatura onde foi faturado). Este documento deve ser impresso em triplicado e entregue ao fornecedor (distribuidor grossista ou laboratório) juntamente com o produto, e com a respetiva Guia de Transporte - autorização de circulação do produto concedida pela Autoridade Tributária. Uma das cópias deve permanecer na farmácia e ser carimbada pelo representante do fornecedor, servindo como prova da sua recolha. No caso de pedidos de devolução diretos ao laboratório, normalmente entrega-se a documentação supracitada e o produto em causa diretamente aos representantes da empresa.

Como resultado das devoluções, as empresas podem:

- a) aceitar o produto, trocando-o por outro que esteja nas condições corretas de embalagem, que tenha validade superior, ...;
- b) devolver o valor do produto em crédito a ser gasto pela Farmácia noutros produtos;
- c) rejeitar o pedido da farmácia e devolver o mesmo produto.

5.5 Preços

Quanto aos preços, estes são calculados com base no Imposto de valor acrescentado (IVA) e no preço de venda à farmácia (PVF) do produto. Os medicamentos sujeitos a receita médica têm PVP definido pelo INFARMED, sendo obrigatório que ele venha impresso na cartonagem (PIC). O preço de medicamentos e produtos de saúde de venda livre são verificados sempre que se confere a receção e faturação de uma encomenda, e ajustados consoante as políticas internas da farmácia.

6. Interação farmacêutico-médico-utente

6.1 Atendimento ao público

Na zona de atendimento ao público tem lugar um dos atos farmacêuticos de maior relevância. A interação com os utentes no contexto do balcão de atendimento implica em simultâneo: domínio do sistema informático, conhecimentos científicos sólidos sobre medicamentos e outros produtos de saúde e capacidade de comunicar com todo o tipo de pessoas.

Após cerca de 1 mês na Farmácia Sant'Ana, em que fui acompanhando os farmacêuticos durante o seu exercício do atendimento ao público, foi-me dada autonomia para tomar as rédeas desta função. Para que tal acontecesse com segurança e rigor, fui-me familiarizando com os protocolos de indicação farmacêutica que a Farmácia Sant'Ana utiliza. Estes protocolos consistem em guias práticos de como interagir com o utente, em função dos seus pedidos, nomeadamente em resposta à solicitação de certos MNSRM assim como à procura de aconselhamento sobre problemas de saúde menores. Com este exercício consegui ter uma perspetiva mais prática do que é essencial transmitir aos utentes para garantir o uso racional do medicamento. Saber as perguntas certas a fazer, em que fármacos apostar numa primeira abordagem e em que momento é adequado referenciar as situações para o médico tornou-se mais claro com a prática do atendimento.

Enquanto profissional de saúde, compete ao Farmacêutico zelar pelo bem-estar dos utentes em particular e pela promoção da saúde pública em geral. Na Farmácia Sant'Ana preza-se o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, e como tal, é dado ao farmacêutico a possibilidade de “exercer as suas funções com inteira autonomia técnica e científica” [8]. Mesmo assim, é do senso comum a importância do equilíbrio financeiro numa Farmácia e os colaboradores estão alerta para optarem sempre que possam por aqueles produtos que mais rentabilidade lhes oferecem dentro de um grupo homogéneo/de biossimilares.

A meu ver, o principal desafio do farmacêutico comunitário no atendimento é a capacidade de adaptação do discurso e postura ao nível sociocultural do utente. Em particular nesta Farmácia, que tem uma grande diversidade de utentes pela sua localização na cidade, faz parte do quotidiano atender pessoas de todas as faixas etárias e graus de literacia. Ao longo do tempo percebi que não é de todo razoável assumir uma atitude mecanizada ao fornecer informação verbal ou escrita, mas que é essencial perceber rapidamente com quem se está a lidar, de forma a garantir maior eficácia na transmissão de informação e satisfação do utente.

6.2 Relações interprofissionais

Esporadicamente é necessário interagir com outros profissionais de saúde, quer em contexto de colaboração profissional como no atendimento. Por este motivo, os farmacêuticos devem

utilizar rigorosamente a terminologia médica para garantir a clara comunicação com outros profissionais.

A questão do interprofissionalismo e equipas multidisciplinares em saúde é algo que tem ganho força nas gerações mais novas, que pretendem deixar de parte rivalidades entre classes e trabalhar cada vez mais próximos por um objetivo igual: a saúde dos utentes. Este é um dos motivos pelos quais a Farmácia Sant'Ana optou há vários anos por colaborar com uma enfermeira, que garante aos seus utentes a eficácia e segurança de diversos serviços de enfermagem, poupando tempo para os farmacêuticos desempenharem as funções específicas da sua área: o medicamento. Não obstante, os farmacêuticos têm aptidões certificadas para desempenhar estas funções na ausência da enfermeira.

Não raras vezes, os farmacêuticos da Farmácia Sant'ana e os médicos/dentistas/veterinários comunicam por telefone a fim de esclarecer mutuamente dúvidas quanto à prescrição e dispensa de medicamentos, sempre com vista a garantir a melhor adesão à terapêutica. Durante o meu estágio tive de contactar um médico dentista de forma a informá-lo do perigo de uma interação entre a medicação por ele prescrita para uma situação aguda e a medicação habitual do utente em questão, que lhe era desconhecida. O médico prontamente se dispôs a prescrever uma alternativa terapêutica e desta forma conseguimos evitar o surgimento de efeitos secundários graves e proteger o doente.

6.3 Gestão de resíduos e responsabilidade ambiental

Os resíduos produzidos na Farmácia Sant'Ana podem ser de três tipos:

- a) Resíduos sólidos urbanos - cuja eliminação fica a cargo da auxiliar de limpeza.
- b) Resíduos cortantes, perfurantes e de risco biológico - provenientes do GAP e cuja eliminação está a cargo da *Cannon Hygiene* e é supervisionada pela Agência Portuguesa do Ambiente.
- c) Resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso - geridos pela VALORMED e pela AMBIMED.

A *Cannon Hygiene* é uma empresa privada operadora e gestora de resíduos do tipo hospitalar, que recolhe estes resíduos mensalmente na Farmácia.

A VALORMED é a sociedade que gere os resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso, constituída pelos diversos agentes da cadeia do medicamento, nomeadamente, a APIFARMA, a ANF e a GROQUIFAR [9]. A farmácia dispõe de contentores da VALORMED, onde os utentes podem depositar os seus medicamentos fora de prazo, embalagens vazias ou sem utilidade, que são posteriormente recolhidos. Faz parte das responsabilidades do farmacêutico, alertar os utentes para a entrega das embalagens na Farmácia de forma a promover uma segura

eliminação dos resíduos. Quando os contentores de recolha estão cheios, são selados e entregues aos distribuidores de medicamentos que os transportam para as suas instalações. Mais tarde, são transportados para um Centro de Triagem, onde são separados para seguirem para a reciclagem ou incineração.

Todos os produtos farmacêuticos - medicamentos ou matérias primas - que se tornem inutilizáveis antes de serem vendidos ou devolvidos aos fornecedores são tratados como quebras e entregues à *Stericycle Portugal - AMBIMED* para eliminação.

7. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos e a monitorização da sua utilização faz parte do dia-a-dia do farmacêutico comunitário. Este ato pode suceder a prescrição médica, a automedicação ou indicação farmacêutica.

É fundamental que, no ato da dispensa, se garanta a transmissão por via oral e escrita da posologia, modo de administração, precauções de utilização, contraindicações, interações, efeitos indesejáveis, indicações e duração do tratamento. A informação escrita vai permitir que o utente e quem o rodeia tenha acesso à informação essencial sobre o tratamento a qualquer momento posterior à dispensa.

Para além deste tipo de informação, no caso de MSRM, os utentes devem ser informados de qual “o medicamento comercializado que seja similar ao prescrito e apresente o preço mais baixo” [12]. É obrigatório que as farmácias tenham em stock, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo (correspondente ao PVP5) [12].

Na realidade atual das farmácias, é essencial dominar o programa informático para conseguir dispensar medicamentos. Na Farmácia Sant’Ana pude aprender como trabalhar no módulo de Atendimento mais antigo e mais recente, porque a farmácia faz parte do projeto piloto para testar a atualização. Para além disso foi-me ensinado como proceder à dispensa e cálculo de preço dos medicamentos comparticipados em caso de falência do sistema informático.

No sistema antigo, é possível fazer atendimentos em diversas modalidades:

- Sem comparticipação: Para dispensar MNSRM, produtos de dermocosmética, suplementos alimentares, dispositivos médicos ou outros produtos sem receita médica.
- Com comparticipação: Para aviar receitas médicas, de qualquer tipo de produto.

Efeitos da metformina a nível vascular

- Suspensas: Para quando o utente necessita de um medicamento ou outro produto sujeito a receita médica, de forma a dar continuidade a um tratamento antes da próxima consulta médica (e de ter a respetiva receita).
- Serviços: Para proceder à faturação de um serviço que lhe foi prestado na farmácia.
- Devoluções.

No sistema novo, o atendimento passa a ter apenas duas modalidades: componentes com e sem receita médica. De salientar que a cada um dos componentes anteriormente referidos se pode atribuir os dados de um utente, e que o adquirente pode ser diferente do utente (adquirente é o cliente pagador), o que facilita a emissão de faturas com os dados de cada utente, independentemente do pagador. Os serviços incluem-se agora no componente sem receita médica. Continua a ser possível efetuar devoluções, regularizar vendas de produtos participáveis, entregar reservas e regularizar a conta corrente, por exemplo.

Neste aspeto, considerei de muita importância o precoce contacto que tive com as “Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde” durante a Unidade Curricular (UC) de Deontologia e Legislação Farmacêutica. Considero que conhecer minimamente as regras de prescrição e dispensa foi essencial para começar a exercer a dispensa, e conseguir com a prática consolidá-las.

7.1 Sujeitos a receita médica

Os procedimentos internos da farmácia Sant’Ana, baseados nas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF) [10] descrevem o seguinte para o ato da dispensa:

- 1) Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade.

No caso das receitas manuais, é particularmente importante verificar [11]:

- nome e número nacional do utente, assim como número de beneficiário;
- vinheta do médico prescriptor e identificação/vinheta do local da prescrição, esta última de cor verde no caso de se tratar de um pensionista com regime especial;
- entidade financeira responsável;
- regime especial de participação e despacho que o estabelece;
- data de prescrição e assinatura do médico prescriptor.

Para além disso as receitas manuais só devem ser aceites, se um dos seguintes motivos de utilização estiver devidamente assinalado: falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio ou até 40 receitas/mês [11].

A entidade financeira responsável pela participação é, na maioria dos casos, o Serviço Nacional de Saúde (SNS). O regime geral de participação é o que afeta a maioria dos

cidadãos, no qual o Estado paga uma percentagem do PVP dos medicamentos de acordo com a sua classificação farmacoterapêutica. No escalão A, o Estado paga 90% do PVP pois tratam-se de medicamentos considerados indispensáveis à vida. No Escalão B o Estado paga 69% do PVP, no Escalão C paga 37% e no Escalão D a comparticipação é de 15%, consoante a indicação dos medicamentos aí incluídos. Os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos que integram os escalões são fixados pela Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho. No caso de pensionistas que disfrutam de regime especial de comparticipação, os escalões correspondem a 95%, 84%, 52% e 30% consoante o referido anteriormente. Para além disso também podem haver apoios especiais sobre o preço dos medicamentos como:

- Subsistemas de saúde: MEDIS CTT, Sindicato dos Bancários, Lanifícios ...;
- Secção SNS-Acidente;
- Patologias: Diabetes, Psoríase, Ostomizados, ...;
- Doença profissional;
- Sistemas de proteção na doença de outro país [11].

No caso das receitas materializadas, dentro do SNS, poderemos ter regime especial de comparticipação de pensionistas (identificada com um “R”) ou outros regimes abrangidos por despacho/diploma legal específico (com um “O”) [12].

2) Avaliação farmacoterapêutica da prescrição, indicação/automedicação pelo farmacêutico.

A interpretação crítica das prescrições médicas é muito importante para conseguir intercetar potenciais erros. Em alguns casos, estes erros podem dever-se a certos parâmetros administrativos como a colocação das vinhetas ou o assinalar das exceções legais para à prescrição manual. Noutros casos, verificam-se erros nas dosagens ou formas farmacêuticas. Outro tipo de erro comum, é a incorreta prescrição de medicamentos para utentes ao abrigo de certos acordos existentes com o SNS e com outros subsistemas. Os erros anteriormente enumerados podem simplesmente impedir a comparticipação ou vir mesmo a comprometer a eficiência o tratamento, pelo que nos compete estar alerta e apoiar os utentes na procura de soluções e alternativas. Depois da dispensa, todo o receituário manual é duplamente verificado para garantir a sua validade e autenticidade [11].

No caso de se tratar de uma prescrição médica, esta deve conter a denominação comum internacional (DCI), a dosagem, forma farmacêutica e número de embalagens a dispensar. Em alguns casos, o médico pode prescrever por nome comercial, mas só se não houver genéricos dessa substância ativa ou se aplicar uma das seguintes exceções [11]:

“a) Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED, I. P.” - só se aplica atualmente à levotiroxina, ciclosporina e tacrolimus.

“b) Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, I. P., de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;

c) Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias.”

3) Intervenção para resolver eventual problema relacionado com o medicamento (PRM) identificado.

Um PRM é uma situação passível de causar problemas de saúde ou alterações não desejadas no estado de saúde do doente, atribuíveis ao uso (ou desuso) dos medicamentos. Entre as situações mais comuns temos a administração errada do medicamento, as características do indivíduo, a conservação inadequada, as contraindicações, doses, esquemas terapêuticos e/ou duração do tratamento inadequada, duplicação, erros na dispensa ou na prescrição, falta de *compliance*, interações, patologias concomitantes, probabilidade de efeitos adversos [13]. Alguns casos são possíveis de ser intercetados pelos farmacêuticos, que devem fazer sempre o possível para os corrigir, incluindo contactar o médico responsável.

4) Entrega do medicamento/produto prescrito, indicado ou em automedicação.

Nesta fase, é relevante conferir as quantidades a dispensar. Nas receitas eletrónicas materializadas e manuais, podem vir prescritos até quatro medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita e 2 embalagens por medicamento [12]. Nas receitas eletrónicas desmaterializadas é possível prescrever até 6 embalagens de medicamentos que se destinem a tratamentos de longa duração e até 12 embalagens se se tratarem de doses unitárias para uso de longa duração. Idealmente, em cada mês o utente só deve adquirir no máximo 2 embalagens de medicamentos similares ou 4 embalagens se se tratar de dose unitária. Só se deve dispensar quantidade superior se o médico prescrever uma posologia que assim o exija, atestar que se trata dum doente crónico estabilizado ou que o utente tem de se ausentar de forma prolongada do país. A farmácia pode ainda fazê-lo se justificar que houve extravio, roubo ou perda do medicamento ou que este tem dificuldade de deslocação à farmácia [12].

5) Informações clínicas para garantir que o utente recebe e compreende a informação oral e escrita de modo a retirar o máximo benefício do tratamento.

6) Revisão do processo de uso da medicação.

Os momentos descritos em 5) e 6) são também fulcrais para prevenir eventuais PRM e garantir a eficácia e segurança do tratamento farmacológico. É um dever fundamental do farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, dar o seu melhor para garantir a efetividade e segurança da terapêutica farmacológica. Quando comecei a realizar esta tarefa de forma autónoma, recorri frequentemente ao SIFARMA 2000 para garantir que informava os

utentes da posologia, modo de administração, principais precauções e contraindicações dos medicamentos dispensados.

7) Oferta de outros serviços farmacêuticos

Caso se adequem ao caso clínico do doente.

8) Documentação da atividade profissional.

Infelizmente, não é possível registar tudo o que ocorre durante cada atendimento, por motivos de gestão de tempo. No entanto, a Farmácia tem vindo a desenvolver mecanismos para garantir que as informações essenciais são transmitidas entre os colaboradores e que não se perdem por exemplo entre trocas de turnos.

7.2 Sujeitos a receita médica especial: Psicotrópicos e Estupefacientes

A dispensa de psicotrópicos/estupefacientes implica um controlo bastante rigoroso por motivos legais e científicos. Neste contexto, existem alguns procedimentos excecionais, como [12]:

- Conferência, no caso de prescrição materializada ou manual, de que a receita apenas tem prescrito o medicamento em causa.
- Preenchimento do registo de dados aquando da dispensa, independentemente do tipo de receita. Neste registo constam as informações pessoais do utente e no caso de ser uma pessoa diferente, também constam os dados do adquirente/cliente pagador. Este formulário deve incluir o nome completo, a data de nascimento e os dados do documento de identificação (nomeadamente o nº cartão de cidadão/BI/Carta de condução e a sua validade), que devem ser conferidos duplamente pelos farmacêuticos. Para além disso, deve ficar registado o número da prescrição, nome da farmácia, número de conferência de faturas, número de registo do medicamento e quantidade dispensada, assim como a data da dispensa.
- Conferência semanal das existências de psicotrópicos e estupefacientes na Farmácia.
- Registo mensal de entradas e saídas de psicotrópicos e estupefacientes.
- Manutenção de um arquivo de cópias das receitas manuais ou materializadas durante 3 anos, por ordem de aviamento.
- Controlo do receituário - através da atualização do seu estado no sistema informático e do envio mensal das receitas digitalizadas para o INFARMED.

7.3 Não sujeitos a receita médica

A dispensa e aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica, vulgos OTC - *over the counter* - faz parte das tarefas diárias dos farmacêuticos e permite solucionar uma vasta gama de condições de saúde menores. Os OTC mais dispensados incluem especialidades

farmacêuticas com propriedades anti-piréticas, anti-inflamatórias, anti-eméticas, expectorantes, anestésicas, analgésicas, antivíricas, antibacterianas e antifúngicas tópicas, anti-histamínicas, protetoras da mucosa gástrica, anti-sépticas, laxantes, venotrópicas, entre outras.

Ainda neste grupo incluem-se os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM - EF). Estes medicamentos estão incluídos na chamada “Terceira lista de medicamentos” e são substâncias cuja dispensa não pode ser feita em locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (LVMNSRM) pois requerem cuidados especiais pelo seu perfil de segurança ou indicações terapêuticas. Nesta lista incluem-se atualmente 32 substâncias ativas, para usos diversos, cuja disponibilização está sob responsabilidade da intervenção farmacêutica de acordo com os protocolos de dispensa publicados para cada DCI [14].

7.4 Automedicação

Muitos dos utentes da Farmácia Sant’Ana pertencem a um escalão etário que banaliza a automedicação. Os utentes mais jovens têm ganho confiança nas novas tecnologias para se autodiagnosticarem e medicarem ao nível de problemas que consideram mais fáceis de resolver sozinhos, porque lhes poupará tempo em consultas, exames e farmácias.

Algumas vezes, os utentes acertam e quando vêm à farmácia, até já apresentam uma melhoria das condições patológicas. No entanto, a dispensa só é efetuada após averiguação das motivações do uso, o despiste de outras causas e é sempre reforçada a informação relativa a precauções e contra-indicações. Dentro desta realidade, torna-se particularmente importante consciencializar os utentes para o perigo da automedicação por longos períodos ou com recurso a MSRMs.

7.5 Casos particulares de dispensa [12]

Por vezes, os utentes, os prescritores ou a indústria farmacêutica podem desencadear situações particulares na dispensa de medicamentos.

No caso de os utentes não quererem adquirir todos os produtos de uma receita manual, esse produto deve ser riscado na sua presença. Se a dimensão da embalagem não for especificada nesse tipo de receita, é obrigatório dispensar a embalagem participada de menor dimensão que exista.

No caso da receita desmaterializada, os utentes podem adquirir livremente os produtos prescritos quer em farmácias diferentes, quer em momentos diferentes na mesma farmácia.

Se o medicamento estiver esgotado, o farmacêutico está autorizado a substituí-lo por outras embalagens que contenham quantidade menor ou igual à prescrita ou, no caso de apenas existirem embalagens de dimensão superior, pode dispensar aquela que contiver a quantidade mínima imediatamente superior à prescrita.

Durante o meu estágio, entrou em vigor a nova Diretiva dos Medicamentos Falsificados da União Europeia, que vem alterar o circuito dos MNSRM incluídos na lista negra e de todos os MSRM não incluídos na lista branca. Os medicamentos abrangidos passam a ter um dispositivo de segurança/código bidimensional impresso na sua cartonagem. O Decreto-Lei n.º 26/2018, de 24 de abril, transpõe as orientações europeias para a legislação portuguesa e vem esclarecer quais as alterações procedimentais na prática da farmácia comunitária. A entrada em vigor deste Decreto-Lei visa a melhoria da segurança na entrada e saída dos medicamentos do circuito e a interceção de potenciais situações de falsificação [28] e traduz-se em adaptações a nível da:

- Receção da encomenda - os dispositivos de segurança devem ser conferidos unidade a unidade;
- Desativação dos dispositivos de segurança das embalagens no final da validade que não podem ser devolvidas;
- Impedimento da dispensa de medicamentos com código bidimensional inativo/bloqueado;
- Verificação de embalagem a embalagem durante a dispensa - para desativação do dispositivo de segurança.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

A realidade atual das farmácias exige que estas invistam bastante na dispensa de outros produtos de saúde para garantir o seu sustento. Para além da dispensa de medicamentos, tem havido um investimento das farmácias em certos produtos que estas consideram úteis na prevenção ou manutenção da saúde. Os farmacêuticos devem estar consciencializados quanto a estes produtos para serem capazes de os incluir no seu arsenal de aconselhamento.

8.1 Dermocosmética

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” [15].

Em geral, todas as marcas de cosmética apresentam gamas para antienvhecimento, cuidado do bebé, hidratação profunda (gretas e fissuras), proteção solar, pele hiperpigmentada, pele com irritação, vermelhidão e descamação, higiene íntima, pele oleosa/acneica, rugosidades e calosidades, pele atópica, uso capilar, entre outras condições. A sua organização na farmácia permite aos utentes uma escolha intuitiva dentro das gamas. É boa prática dos farmacêuticos dirigirem-se juntos dos expositores e ajudar os utentes a encontrar o produto que necessitam, apresentando-lhe em geral diferentes alternativas existentes no mercado, para que a decisão final seja levada a cabo pelo utente.

Esta é uma das áreas que mais novidades apresenta para os farmacêuticos e apresenta um desafio à sua atualização. A vigilância, regulação e supervisão da qualidade e segurança dos produtos cosméticos é responsabilidade do INFARMED e, como tal, de todos os farmacêuticos. Neste âmbito, saliento a importância do contacto com a UC de Dermofarmácia e Cosmética no final do 1º semestre que me permitiu ter presente conceitos base para o aconselhamento destes produtos e estar a par das novidades do sector.

8.2 Produtos para alimentação especial

Os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial “são aqueles que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas” [16]. Esta categoria de produtos é regulada e controlada pelo Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, pelo que tem um estatuto diferente dos medicamentos e com exigências específicas consoante a sua utilidade.

A alimentação especial permite satisfazer as necessidades de certos grupos vulneráveis da população que têm como fonte parcial ou exclusiva de alimentação um número limitado de categorias de alimentos [17].

8.2.1 Produtos para fins medicinais específicos

Os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos são uma “categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos.” [18].

Alguns destes produtos, pela sua indicação em certas situações terapêuticas, foram escolhidos pela Direção Geral da Saúde e podem ser prescritos e comparticipados, seguindo as mesmas regras que os medicamentos em termos de nº de embalagens e validade da prescrição. No entanto, muitas das vezes os utentes adquirem-nos sem receita médica.

Dentro desta categoria, aqueles que mais foram solicitados na Farmácia Sant'Ana foram os alimentos hiperproteicos e hipercalóricos. Os adquirentes destes produtos não são em geral os seus utilizadores finais e costumam adquirir-los para utentes em estado grave. Os alimentos deste tipo são adequados para utentes com condições de perda de apetite ou dificuldades na deglutição causadas por patologias primárias. Podem ser consumidos como substituto parcial/suplemento da dieta ou podem constituir a única fonte alimentar para as pessoas a que se destinam [18].

8.2.2 Produtos dietéticos para alimentação infantil

Neste grupo, incluem-se [17]:

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

Em geral, as diversas marcas existentes no mercado de aleitamento artificial apresentam diversas gamas com características apropriadas a certas condições dos lactentes: fórmulas parcialmente hidrolisadas, extensamente hidrolisadas/hipoalergénicas (HA), anticólica (AC), antirregurgitação (AR), antiobstipação ou Comfort (AO), antidiarreia (AD), apropriada para prematuros ou com baixo peso (PDF), com proteína de soja e sem fenilalanina.

Estes produtos, definidos pelo Regulamento (UE) N.º 609/2013 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de junho de 2013, não são de venda exclusiva em Farmácia, e estão disponíveis em grandes superfícies com preços bastante competitivos. Tendo em conta a localização da Farmácia (junto a um hipermercado), estes produtos não são particularmente

procurados. No entanto, a Direção técnica considera que deve ter disponível no espaço da farmácia algumas gamas, tendo também a capacidade de as adquirir por encomenda instantânea.

8.2.3 Produtos dietéticos de restrição calórica para redução de peso

São definidos como “substitutos integrais da dieta para controlo do peso”, todos os “alimentos de composição especial destinados a serem utilizados em dietas de restrição calórica para redução do peso que, se utilizados de acordo com as instruções do operador da empresa do setor alimentar, substituem totalmente a dieta diária” [17, 19].

Na Farmácia Sant’Ana está disponível uma gama destes produtos e caso os utentes o solicitem, podem obter acompanhamento com o serviço de aconselhamento nutricional.

8.3 Fitoterapia e nutracêuticos

A fitoterapia baseia-se em medicamentos à base de plantas, isto é, “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” [6]. Os produtos fitoterapêuticos são em geral classificados como medicamentos não sujeitos a receita médica e costumam ser solicitados pelos utentes para certas condições. Os mais comumente dispensados na Farmácia Sant’Ana são especialidades com Valeriana e *Orthosiphon*.

Os nutracêuticos ou suplementos alimentares são produtos sob a alçada da Direção Geral de Alimentação e Veterinária. A sua definição é assertiva: são “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” [20]. Na prática, é fácil confundi-los com medicamentos e difícil estabelecer a fronteira entre os dois. Os suplementos devem ser produtos que contribuem para a manutenção, apoio e otimização da homeostasia, e nunca devem ter o objetivo de curar, restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas normais.

É fundamental que os produtos apareçam bem classificados no mercado para garantir a sua segurança [21], mas também faz parte das funções do farmacêutico esforçar-se para os conhecer minimamente, uma vez que são produtos de venda em farmácia. Nesta farmácia aqueles que são indicados com mais frequência são produtos contendo Óleo de Onagra,

Isoflavonas de soja, Uva ursina e Arando vermelho, Passiflora, Geleia Real, Folha de Oliveira, Monacolina K e Folha de videira, por exemplo.

Na realidade, estas foram duas das classes de produtos que mais me geraram inseguranças, pelo conhecimento escasso que tinha sobre eles. Apesar dos conceitos base nos serem apresentados em diversas UCs, sente-se ainda alguma falta de confiança e conhecimento geral sobre estes produtos e sobre a sua relevância na Farmácia. Quando comecei a fazer atendimento ao público, esforcei-me por saber mais sobre eles, através do debate com os farmacêuticos e da leitura de diversas publicações. Tendo em conta a tendência crescente do consumo destes produtos, considero da maior relevância que esta venha a ser uma área a ser abordada com maior profundidade durante o MICF.

8.4 Medicamentos de uso Veterinário

O medicamento de uso veterinário é, segundo o Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de julho, uma substância ou composição que possua propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas, no animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as suas funções orgânicas [22].

A maioria dos produtos deste tipo dispensados na Farmácia Sant'Ana são prescritos pelos médicos veterinários. Neste contexto, dispensei antibióticos para uso sistémico (Oxitetraciclina e Amoxiciclina), Sucralfato, Inibidores da bomba de protões, antiparasitários e pílulas contraceptivas normalmente para animais domésticos. Um caso curioso foi a dispensa de Peróxido de Benzoílo para um caso de acne felino. Outros produtos veterinários que os utentes costumam adquirir são antiparasitários tópicos como as pipetas Frontline® e Advantix® e as coleiras Scalibor®.

Na dispensa destes produtos, é igualmente importante fornecer informações sobre a posologia, precauções de utilização, assim como efeitos indesejáveis possíveis. No entanto, tive algumas dificuldades em interpretar as prescrições e em esclarecer algumas dúvidas quanto a certos medicamentos de uso veterinário exclusivo, devido à ausência do estudo destes conteúdos durante o MICF.

8.5 Dispositivos Médicos

Os dispositivos médicos (DM) constituem mais um grupo de produtos que, a par com os medicamentos e cosméticos, são regulados pelo INFARMED.

São definidos no Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho [23], como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado

especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- iv) Controlo da concepção.”

Pela definição, percebemos quão amplo e variado é este grupo. Mesmo assim, dos dispositivos de venda em farmácia, destacam-se alguns pertencentes à classe I e II (DM de baixo e médio risco):

- Dispositivos destinados à recolha de fluídos corporais (Sacos para ostomia, fraldas, ...)
- Dispositivos destinados à imobilização de partes do corpo e/ou aplicar força ou compressão (Meias de compressão; Pulsos, meias, joelheiras elásticas para fins médicos, ...)
- Dispositivos não invasivos que contactam com a pele lesada e que são utilizados como barreira mecânica, para compressão ou absorção de exsudados (material de penso, soluções para irrigação ou lavagem mecânica, ...)
- Dispositivos que se destinam a controlar o microambiente de uma ferida (Compressas de gaze, material de penso, ...)
- Dispositivos ativos com função de medição (termómetros, tensiómetros, ...)
- Dispositivos invasivos de carácter cirúrgico, destinados a utilização temporária (agulhas, lancetas)
- Dispositivos que se destinam à administração de medicamentos (canetas de insulina)
- Dispositivos para Diagnóstico In Vitro (testes de gravidez, glicémia, frascos para recolha de amostra biológicas.

9. Outros cuidados de saúde

Dentro dos serviços disponibilizados pela Farmácia Sant'Ana inclui-se a medição de glicémia capilar, tensão arterial, colesterol total e parâmetros antropométricos. Existe uma máquina de medição automática da tensão arterial, peso e altura na zona do atendimento. No entanto, caso haja falha do sistema ou o utente o solicite, estas medições podem ser feitas pelos colaboradores da farmácia no GAP. Todos os parâmetros medidos na farmácia devem ser registados em cartão destinado ao utente e num dossier para registo interno.

Todas as segundas-feiras na Farmácia Sant'Ana, o farmacêutico responsável pelo GAP calibra os aparelhos para determinação de parâmetros bioquímicos, garantindo a fiabilidade dos seus resultados. Neste âmbito, elaborei um manual de procedimentos para a calibração do tensiómetro *OMRON HEM-907 Blood Pressure Automatic Monitor*, um equipamento que permite efetuar medições da tensão arterial e frequência cardíaca eliminando o fator “medo da bata branca”. Este aparelho permite determinar previamente as medições que se pretendem fazer, o período de descanso entre elas e ocultar os valores dos utentes, que ficam sozinho durante a medição, para reduzir as interferências externas.

Estes testes são particularmente relevantes no seguimento de utentes com doenças do foro cardiovascular, como a Hipertensão Arterial, Diabetes, Dislipidémias e Obesidade.

Antes das medições é costume questionar se o utente esteve exposto a fatores que podem interferir com os parâmetros, como: “Comeu/Fumou/Bebeu café antes da medição? Toma alguma medicação? Se sim, qual?” Para além disto, e independentemente da resposta às perguntas anteriores, os utentes são sempre aconselhados a adotarem uma alimentação equilibrada e a praticarem exercício físico. É ainda costume reforçar a importância da adesão à terapêutica, caso a tenham, e apelar a outros bons hábitos de estilo de vida através da entrega de material educativo.

10. Preparação de medicamentos

Na realidade atual, ainda se prescrevem e preparam medicamentos manipulados para situações particulares, nomeadamente quando não existe no mercado uma especialidade farmacêutica industrial com igual substância ativa, na forma farmacêutica pretendida ou quando é necessário ajustar dosagens ou formas farmacêuticas a populações específicas. A prescrição e preparação de medicamentos manipulados é regulada pelo Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico é considerado um manipulado.

Durante o estágio preparei três medicamentos manipulados para uso dermatológico: Vaselina salicilada com Clobetasol (preparação magistral), Vaselina salicilada com Betametasona (preparação magistral) e Solução alcoólica de ácido bórico à saturação (preparado oficial). Estes medicamentos foram preparados no laboratório da farmácia Sant'Ana com todos os cuidados: desinfeção das infraestruturas usadas, utilização de equipamento de proteção individual, pesagem dos excipientes em balança analítica e registos. Tratam-se de preparações magistrais comuns na farmácia Sant'Ana pelo que já existiam fichas de preparação e rótulos previamente elaborados com base nas orientações do FGP. No final das manipulações, um farmacêutico procedeu à verificação do produto final, garantindo no fundo

o controlo de qualidade através da validação da conformidade, neste caso, das características organolépticas.

As embalagens de acondicionamento têm forma e volume dependente da quantidade de medicamento manipulado a armazenar. No caso das pomadas, o aprovisionamento fez-se em boiões de 100 e 200mg. O medicamento para uso auricular foi acondicionado em frasco de vidro âmbar tipo III, com tampa conta-gotas, de 100ml.

Quanto à rotulagem, esta também obedece às Boas Práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, e inclui toda a informação necessária ao doente [24]:

“a) Nome do doente;

b) Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;

c) Número do lote atribuído ao medicamento preparado” - Na farmácia Sant’Ana, este tem por base o dia, mês e ano da preparação, finalizando com o número de registo que lhe é atribuído, sendo que todos os anos começa no 1;

“d) Prazo de utilização do medicamento preparado” - Este prazo foi definido pelos Farmacêuticos da Farmácia Sant’Ana com o objetivo de assegurar a segurança da utilização dos seus medicamentos manipulados. Em geral, atribuem-se 3 meses para preparações que não contêm água e 7 dias para preparações que contêm água. Se o medicamento manipulado for feito com recurso a uma preparação industrial com validade inferior às anteriormente referidas, então o prazo de validade adotado é obrigatoriamente o desse preparado industrial.

“e) Condições de conservação do medicamento preparado;

f) Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), etc.;

g) Via de administração;

h) Posologia;

i) Identificação da farmácia;

j) Identificação do farmacêutico diretor técnico.”

Há certos materiais de laboratório cuja existência é obrigatória nas Farmácias de Oficina e que estiveram ao meu dispor durante a preparação dos manipulados, nomeadamente [25]:

- Alcoómetro;
- Almofarizes de vidro e de porcelana;
- Balança de precisão sensível ao miligrama;
- Banho de água termostaticado;
- Cápsulas de porcelana;
- Copos de várias capacidades;
- Espátulas metálicas e não metálicas;

Efeitos da metformina a nível vascular

- Funis de vidro;
- Matrases de várias capacidades;
- Papel de filtro;
- Papel indicador pH universal;
- Pedra para a preparação de pomadas;
- Pipetas graduadas de várias capacidades;
- Provetas graduadas de várias capacidades;
- Tamises FP, com abertura de malha 180 µm e 355 µm (com fundo e tampa);
- Termómetro (escala mínima até 100°C);
- Vidros de relógio.

Os aspetos relativos à receção, controlo de qualidade e armazenamento de matérias-primas, vêm definidos na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho [24]. Em geral, as matérias primas que sejam requeridas para a preparação de medicamentos manipulados devem satisfazer as exigências da monografia respetiva, nomeadamente devem ser adquiridas a fornecedores devidamente autorizados pelo INFARMED. Todas devem ser armazenadas no laboratório, juntamente com o boletim de análise do seu lote. Para garantir a qualidade das matérias-primas, o farmacêutico deve, no ato da receção, proceder à verificação:

- do boletim de análise;
- da matéria-prima rececionada quanto à sua correspondência com a encomendada;
- da integridade da embalagem;
- da rotulagem (deve incluir o nome da matéria-prima, identificação do fornecedor, lote, condições de conservação, precauções de manuseamento, validade).

Devem ser adotadas medidas adequadas para assegurar que todas as matérias-primas se encontram corretamente rotuladas e armazenadas em condições de conservação apropriadas durante o período de utilização no laboratório da Farmácia. Após a sua receção, deve-se dar quebra do produto para uso interno e preencher a ficha de receção de matérias-primas.

A 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 efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem [26]. Durante o ano de 2019, os honorários de preparação foram calculados com base num fator F de 5,02€. Tendo em conta a Portaria acima referida, é relevante referir que os valores referentes às matérias-primas são determinados pelo valor da aquisição multiplicado por um certo fator, definido consoante a maior das unidades em que forem utilizadas ou dispensadas. Os valores referentes aos materiais de embalagem são determinados pelo valor da aquisição multiplicado pelo fator 1,2. Esta vertente dos

medicamentos manipulados é regulada pelo Ministério da Economia e da Saúde em conjunto [27].

Os medicamentos manipulados comparticipados constam do Anexo do Despacho nº18694/2010, de 18 de novembro e a sua dispensa é comparticipada em 30% do respetivo preço. A sua prescrição deve ser feita em receita isolada e só se pode dispensar uma unidade. Nestas prescrições, o médico pode especificar mais do que a dosagem e quantidade a preparar, mas qualquer outra informação que considere necessária terá de apresentar-se como uma nota, para não comprometer a comparticipação [12].

11. Contabilidade e gestão

As tarefas de contabilidade e gestão são maioritariamente confinadas aos proprietários e à direção técnica da farmácia e compreendem várias vertentes que se interrelacionam - recursos humanos, documentos burocráticos e gestão financeira.

11.1 Gestão de Recursos Humanos

Os profissionais que trabalham na Farmácia Sant'Ana podem ter um dos seguintes tipos de contrato de trabalho:

- Contrato individual ao abrigo do Código do Trabalho;
- No caso de serem sindicalizados, os farmacêuticos são abrangidos pelo Contrato Coletivo do trabalho SNF/ANF e os técnicos auxiliares de farmácia são abrangidos pelo Contrato Coletivo da SINPROFARM.

A legislação laboral aplicável à Farmácia Sant'Ana define as funções e deveres da farmácia e dos farmacêuticos após celebração do contrato; a duração e organização do tempo de trabalho, incluindo situações como feriados, férias e faltas; estabelece as remunerações, retribuições e outras prestações pecuniárias; esclarece a atuação em caso de vicissitudes contratuais; obrigações em termos de formação, parentalidade e cessação de contratos.

Relativamente às funções, anualmente, a direção técnica distribui as responsabilidades pelos colaboradores consoante o seu estatuto profissional. Nas tarefas do âmbito farmacêutico incluem-se a responsabilidade do GAP, do laboratório, a gestão de quebras e devoluções, a execução de encomendas, o controlo de validades e das condições de aprovisionamento dos medicamentos. A receção de encomendas, a reposição e arrumação dos produtos, assim como as contagens físicas e a gestão do Cartão Saúde e outras campanhas promocionais são da responsabilidade dos técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia.

11.2 Controlo de receituário

No final do mês de fevereiro tive oportunidade de assistir e colaborar nos procedimentos do fim de dia e fim de mês.

Em termos monetários, no final do dia, há sempre um colaborador responsável por verificar se os valores faturados por todos os colaboradores e a respetiva forma de pagamento registada no SIFARMA 2000 coincide com as existências físicas em numérario/talões de multibanco/outros comprovativos. A nível de receituário, no fim do dia as receitas manuais e materializadas são arrumadas e organizadas no *backoffice* após a dupla verificação por um farmacêutico.

No último dia do mês, os farmacêuticos da Farmácia Sant'Ana conferem todo o receituário mensal - que inclui receitas manuais participadas pelo SNS e restantes receitas com participação por parte de outras entidades. As receitas devem ser enviadas para as entidades responsáveis, de forma organizada. São então organizadas por um código que corresponde ao número da Receita/Lote/Série que lhes é atribuído por ordem de dispensa. A receita pode ser numerada de 1 a 30, dentro de um lote, e a série é definida pelo SIFARMA 2000. Em geral, para reaver o valor da participação, as farmácias devem enviar por correio: as receitas, acompanhadas de uma cópia das faturas/recibos correspondentes à dispensa assinadas pelos utentes, dos verbetes, da relação de resumo de lotes e da guia de fatura. Se a participação for da responsabilidade do SNS (Manipulados, Lanifícios, Portarias para patologias especiais, ...) os documentos anteriormente enumerados devem ser enviados para o Centro de Conferência de Faturas, para revisão de todos os aspetos da sua validade e autenticidade. Se se tratarem de receitas para participação por sistemas privados (Sindicatos, Apoios de laboratórios, Subsistemas de saúde), então os documentos são enviados para a ANF que depois reencaminha os documentos de todas as farmácias pertencentes à associação.

11.3 Documentos contabilísticos

A componente fiscal tem grande peso a nível das farmácias, obrigando muitos proprietários a contratar um gestor ou contabilista de forma a garantir a legalidade e conformidade com os requisitos do Estado.

Os impostos aplicáveis à realidade desta farmácia comunitária são o IRC - Imposto sobre o rendimento das pessoas coletivas, porque a propriedade pertence a uma sociedade unipessoal e o IVA - Imposto sobre o Valor Acrescentado, pelos produtos/serviços aí prestados. O IRC é a taxa cobrada aos titulares da farmácia em sequência da compra de qualquer produto/serviço para a empresa. O IVA é um acréscimo aplicado aos preços dos produtos e serviços vendidos quer a nível do produtor (indústrias farmacêuticas) como dos distribuidores grossistas (armazenistas) e retalhistas (farmácia). Em Portugal, desde 2016, os consumidores pagam 23%

de IVA na taxa normal, 6% na taxa reduzida e 13% na intermédia. Assim, os medicamentos e os dispositivos médicos têm IVA a 6%, sendo imediatamente deduzidos no IRS (Imposto sobre o rendimento de singulares) dos contribuintes como despesa de saúde. Os restantes produtos têm IVA a 23%, sendo então considerados como despesas gerais e familiares para fins de IRS.

Quanto a documentos contabilísticos, na realidade da farmácia é importante conhecer:

- A Guia de remessa ou Guia de Transporte que é, neste contexto, um documento que deve acompanhar os produtos de dispensa em farmácia durante o seu transporte pelo território nacional (bens de circulação). A Autoridade Tributária e Aduaneira decretou a obrigatoriedade de este documento ser enviado em papel e eletronicamente sempre que um produto fosse enviado pela farmácia, por exemplo no decorrer de uma devolução.
- A fatura, que corresponde ao documento emitido aquando do término de uma transação comercial e indica os produtos/serviços e o preço por unidade faturados. Neste caso, a farmácia emite fatura os utentes e os fornecedores de produtos ou serviços emitem faturas à farmácia.
- O recibo, que é emitido como comprovativo do pagamento de um serviço/produto e pode ser por exemplo emitido por um armazenista para a farmácia após esta proceder ao pagamento do conteúdo de uma certa fatura.
- A Nota de devolução, que é o documento que acompanha os produtos devolvidos aos armazenistas e normalmente inclui informação sobre o valor e a quantidade do produto, a fatura de origem, e o problema que originou a devolução.
- A Nota de crédito que corresponde a qualquer documento que justifique o retorno de um valor monetário (por exemplo, no caso de um utente devolver um produto à farmácia) e a Nota de débito que se aplica à situação contrária (pode-se aplicar a fornecedores de produtos ou serviços).
- O Inventário: é uma lista de produtos existentes num certo espaço e num certo período de tempo - normalmente faz-se um inventário anual dos produtos existentes na farmácia.
- O Balancete: consiste num balanço de entradas e saídas na Farmácia de valores monetários, que pode ser mensal, diário, ou cobrir outro período e geralmente é elaborado pelo contabilista.

12. Conclusão

O estágio em Farmácia Comunitária foi, sem dúvida, o auge do meu percurso no MICF. Para além de ter sido o momento para pôr em prática toda a teoria estudada ao longo do curso, foi através do estágio que tomei contacto com a realidade da profissão e com o enquadramento das farmácias na sociedade.

Com este estágio percebi que o papel farmacêutico comunitário, quando desempenhado com ética, profissionalismo e brio, pode de facto fazer a diferença na realidade do SNS. O objetivo principal da atividade dos farmacêuticos da comunidade é prestar apoio à população quanto ao uso seguro e racional do medicamento. No entanto, a sua posição privilegiada junto dos utentes permite promover a saúde como um todo, o que muito me gratificou.

O dia-a-dia numa farmácia comunitária tem tanto de gratificante como de desafiante. Sendo muitas vezes a porta de entrada dos doentes no SNS, há uma variedade de situações e questões que nos podem surgir diariamente e é nosso dever mantermo-nos atualizados e em constante aprendizagem para responder da melhor forma quando solicitado.

Sem dúvida que a minha visão esperançosa quanto à profissão e às farmácias de oficina foi influenciada por toda a equipa da Farmácia Sant'Ana: uma equipa jovem, prestável e genuinamente preocupada com os seus utentes. Agradeço-lhes por toda a atenção e disponibilidade durante este período de aprendizagem. Não só por darem o seu melhor para me esclarecer todas as dúvidas, mas por o fazerem sempre com o maior profissionalismo e simpatia.

13. Bibliografia

1. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/numeros/>, consultado a 6/3/2019.
2. Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de março. Diário da República n.º 48/2007, Série I de 2007-03-08. Ministério da Saúde, 2007.
3. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Diário da República n.º 168/2007, Série I de 2007-08-31. Ministério da Saúde, 2007.
4. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Diário da República n.º 145/2014, Série II de 2014-07-30. Ministério da Saúde e INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., 2014.
5. Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. Diário da República n.º 69/2018, Série I de 2018-04-09. Ministério da Saúde, 2018.
6. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. Ministério da Saúde, 2006.
7. Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22. Ministério da Justiça, 1993.
8. Código Deontológico dos Farmacêuticos, Ordem dos Farmacêuticos, 1998.
9. <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>, consultado a 6/3/2019.
10. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), 3ª Edição, Conselho Nacional da Qualidade, 2009.
11. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Diário da República n.º 92/2012, 1º Suplemento, Série I de 2012-05-11. Ministério da Saúde, 2012.
12. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, Versão 5. INFARMED, ACSS e Ministério da Saúde, 2018.
13. José M, Dáder F, Milena M, Castro S. Metodo Dáder - Manual de Seguimento Farmacoterapêutico. Vol 1., 3ª Edição, 2009.
14. Deliberação n.º 24/CD/2014. Ministério da Saúde e INFARMED, 2014.
15. Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009.
16. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Diário da República n.º 118/2010, Série I de 2010-06-21. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, 2010.
17. Regulamento (UE) n.º 609/2013 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 12 de junho de 2013, relativo aos alimentos para lactentes e crianças pequenas, aos alimentos destinados a fins medicinais específicos e aos substitutos integrais da dieta para controlo do peso. Jornal Oficial da União Europeia.
18. Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro. Diário da República n.º 219/2008, Série I de 2008-11-11. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, 2008.
19. Decreto-Lei n.º 226/99, de 22 de junho. Diário da República n.º 143/1999, Série I-A de 1999-06-22. Ministério da Saúde, 1999.

20. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Diário da República n.º 147/2003, Série I-A de 2003-06-28. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas, 2013.
21. Produtos Fronteira entre suplementos alimentares e medicamentos. DGAV, ASAE, INFARMED, Observatório de Interações Planta-Medicamento, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.
22. Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de julho, Alterado pela Declaração de Rectificação n.º 17-F/97, de 31 de outubro. Diário da República n.º 171/1997, Série I-A de 1997-07-26. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, 1997.
23. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Diário da República n.º 115/2009, Série I de 2009-06-17. Ministério da Saúde, 2009.
24. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02. Ministério da Saúde, 2004.
25. Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro. Diário de República, 2.ª Série, n.º 304, de 30 de dezembro de 2004. Legislação Farmacêutica Compilada.
26. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Diário da República n.º 153/2004, Série I-B de 2004-07-01. Ministérios da Economia e da Saúde, 2004.
27. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22. Ministério da saúde, 2004.
28. Decreto-Lei n.º 26/2018, de 24 de abril. Diário da República n.º 80/2018, Série I de 2018-04-24. Presidência do Conselho de Ministros, 2018.

Efeitos da metformina a nível vascular

Capítulo III - Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Segundo dados de 2017 da Ordem dos Farmacêuticos, a Farmácia Hospitalar é a segunda área profissional que mais farmacêuticos emprega. O meu estágio decorreu nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB). Este centro é constituído pelo Hospital Pêro da Covilhã, o Hospital do Fundão e o Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental, apesar de os SFH se localizarem no primeiro edifício. Aqui trabalham 9 farmacêuticos, dos quais 7 são especialistas em Farmácia Hospitalar e 2 estão a fazer a especialidade. A direção técnica está a cargo da Dr^a Olímpia Fonseca.

Os SFH do CHUCB têm como principais funções [1]:

- Selecionar e adquirir medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos;
- Aprovisionar, armazenar e distribuir esses mesmos produtos para suprir as necessidades terapêuticas dos doentes internados/em ambulatório ou em contexto de ensaio clínico;
- Produzir medicamentos manipulados, citotóxicos e bolsas de nutrição parentérica;
- Contribuir para as atividades das Comissões Técnicas;
- Desenvolver atividades no âmbito de Farmácia Clínica, Farmacocinética e Farmacovigilância;
- Colaborar na elaboração de protocolos terapêuticos, ensaios clínicos e tarefas de informação de medicamentos.

A localização e dimensão dos SFH do CHUCB está de acordo com o tipo, lotação e movimento do hospital. Trata-se dum centro hospitalar que abrange os concelhos da Covilhã e Fundão e tem capacidade para o internamento de cerca de 300 doentes. Todos os sectores dos SFH se localizam no piso 0 do edifício, conjugando o fácil acesso para os doentes de ambulatório pelo interior do hospital com o acesso pelo exterior que facilita as cargas e descargas. No Hospital do Fundão, situa-se uma farmácia satélite que facilita as atividades de distribuição de medicamentos para os doentes que aí são seguidos.

Este estágio curricular teve a duração de 8 semanas distribuídas por quatro sectores de atividade: Aquisições e Logística, Farmacotecnia, Distribuição em Dose Unitária e Ambulatório.

2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

A organização e gestão dos serviços farmacêuticos engloba as atividades de gestão de recursos humanos e materiais. Os recursos humanos são coordenados pela Direção Técnica, os materiais são geridos pelo farmacêutico afeto ao sector de Aquisições e Logística. Nesta secção será apenas discutida a gestão de materiais, neste caso de produtos de saúde.

O sector de aquisições e logística dos SFH colabora na seleção, aquisição, armazenamento e distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde. Os procedimentos deste sector visam a redução dos preços de aquisição, dos custos de manutenção de stocks, dos desperdícios, das ruturas de stocks e o aumento da eficiência na distribuição. O principal foco do sector é garantir que os utentes do CHUCB têm acesso aos medicamentos que necessitam, com rapidez e com a melhor relação custo-benefício possível [1].

Atualmente os farmacêuticos hospitalares têm o seu trabalho de gestão facilitado pela existência de aplicações informáticas, como a que é usada no CHUCB: Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM). Este sistema permite consultar informações sobre cada produto existente no armazém geral do serviço (como o stock, grupo farmacoterapêutico, RCM, dosagem, via de administração, ...) através da pesquisa por DCI ou por Código Hospitalar Nacional do Medicamento (CHNM). Para além disso, o SGICM permite aos serviços hospitalares comunicarem diretamente as suas necessidades à Farmácia e a rápida satisfação das mesmas.

O sector de aquisições e logística tem um espaço físico que contempla as Boas Práticas sugeridas pela Ordem dos Farmacêuticos [2]:

- um gabinete administrativo, onde o farmacêutico responsável gere e coordena as tarefas desta área;
- um armazém principal dividido por 5 espaços: armazém central de medicamentos, sala para aprovisionar produtos inflamáveis, sala de injetáveis de grande volume, sala de antissépticos e desinfetantes, câmara frigorífica para medicamentos que necessitam de refrigeração.
- um armazém satélite localizado no Hospital do Fundão,
- um armazém para a preparação da dose individual diária,
- um armazém de quarentena,
- vários armazéns deslocalizados (carros de serviço e *Pyxis MedStation®*).

Os produtos farmacêuticos aí aprovisionados podem ser transferidos entre os armazéns anteriormente designados ou saírem do serviço através dos diversos circuitos do medicamento.

Todos os espaços anteriormente descritos têm infraestruturas, dimensões, condições de luz, temperatura, humidade e segurança adequadas ao armazenamento de medicamentos e dispositivos médicos e estão de acordo com o Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar [2].

2.1 Sistema de Aprovisionamento [21]

A aquisição de medicamentos passa obrigatoriamente pelas tarefas do Farmacêutico encarregue do sector de Aquisições e Logística dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares [3]. Neste caso, o Dr. João Ribeiro é responsável pelas encomendas dos medicamentos e outros produtos de saúde que são armazenados na Farmácia e, executa esta tarefa com base no Formulário Nacional de Medicamentos (FNM). Este formulário e suas alterações são definidos pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT). A utilização de medicamentos não incluídos no FNM pode ser aceite mediante a proposta de adenda àquele Formulário pelos diretores dos serviços clínicos e respetiva autorização pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da instituição [4].

Depois de os medicamentos serem selecionados pela CFT, o Dr. João Ribeiro analisa consumos diários, mensais e artigos abaixo do ponto de encomenda. A atividade de aquisição baseia-se então em estimativas de consumo e no cálculo de pontos de encomenda [2].

As previsões de consumo são elaboradas para cada medicamento com uma periodicidade definida com base nos stocks existentes e no tipo de medicamento. Os medicamentos podem ser considerados de uso comum, terem consumo regular ou irregular, ser indicados para patologias mais ou menos frequentes e a sua introdução nas adendas ser mais ou menos recente [2]. Tudo isto são fatores que o Farmacêutico deve ter em conta durante a elaboração das estimativas de consumo e antes de proceder à sua encomenda.

Os pontos de encomenda são calculados automaticamente pelo sistema de gestão informático com base no stock de segurança, prazo de aprovisionamento expresso em meses e no consumo anual. Estes parâmetros são previamente definidos pelo Farmacêutico e relacionam-se com os consumos previstos pelos serviços clínicos e também com as condições logísticas dos SFH. Sempre que se atinge o ponto de encomenda de um determinado produto, sugere-se a aquisição desse mesmo produto numa quantidade económica de encomenda [2].

Apesar da tarefa de aquisição de medicamentos ser obrigatoriamente coordenada por um Farmacêutico, este colabora diretamente com o Serviço de Aprovisionamento e Logística (SAL) do CHUCB. O Farmacêutico responsável pelo sector procede à avaliação das necessidades dos SFH, tendo em conta diversos critérios e envia um Pedido de Compra ao serviço de logística hospitalar. Este pedido deve incluir obrigatoriamente a data, número do

pedido, descrição do fornecedor, identificação dos produtos de saúde e respetivas quantidades [1]. Este serviço intercede pela Farmácia, assim como por todos os serviços do hospital no contacto e negociação com fornecedores. Neste caso é responsável por emitir uma Nota de Encomenda com base no Pedido de Compra.

Após receção da encomenda em causa pelo pessoal dos SFH, todo o processo de faturação e pagamento é então responsabilidade do Serviço Financeiro do hospital.

Em termos de gestão de stocks existem algumas ferramentas económicas úteis para o contexto dos SFH, como a análise ABC. Trata-se dum método de categorização de stocks por classes baseadas no seu valor monetário e volume de “saídas”. Neste contexto específico, os produtos de classe A representam 20% do número total de produtos farmacêuticos existentes no armazém da Farmácia Hospitalar mas equivalem a 80% dos custos monetários investidos. Já os artigos de classe B representam cerca de 20 a 25% das existências a nível do armazém, mas contribuem para 15% do valor monetário investido em medicamentos. A classe C engloba a maioria dos produtos (60 a 65%) que só têm valor monetário correspondente a 5-10%.

Esta ferramenta é útil nos SFH porque permite definir quais são os produtos farmacêuticos do stock que pertencem à classe A. Isto é, quais são os produtos que devem ser mais cuidadosamente geridos, o que inclui um apertado controlo das existências, condições de armazenamento e outras medidas que visam diminuir eventuais prejuízos.

2.2 Sistemas e Critérios de aquisição

A aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos é da responsabilidade do farmacêutico hospitalar em articulação com o Serviço de Aprovisionamento e Logística (SAL) do Hospital.

A aquisição pode ser feita através de:

- Concursos públicos: A maioria das aquisições faz-se desta forma, com base em contratos públicos de aprovisionamento dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). Estes contratos estão disponíveis para consulta online no “Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde” e são acessíveis a fornecedores e hospitais. O facto de os SPMS serem responsáveis pela gestão centralizada de todos os bens e serviços necessários para o Sistema Nacional de Saúde (SNS) traz muitas vantagens aos hospitais e aos fornecedores: facilita as negociações, favorece as condições de aquisição e garante a transparência deste procedimento.
- Concursos limitados: Este tipo de aquisição utiliza-se para medicamentos não disponíveis por concurso público e é da responsabilidade do próprio hospital. Geralmente, faz-se no final do ano com base nas previsões de consumo e em critérios

de seleção como a existência de AIM, licença de fabrico, adequação da embalagem ao uso, condições de armazenamento, qualidade do fornecedor e preço [2].

- Obtenção de AUE: Aplica-se a medicamentos que não possuem AIM em Portugal, e implica a aprovação do pedido de Autorização de Utilização Especial (AUE) pelo INFARMED, dando cumprimento ao disposto na legislação vigente (o artigo 92.º do Decreto Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto [9]). Estes pedidos servem para medicamentos considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de certas patologias e que não têm comprovadamente alternativa terapêutica em Portugal. É essencial que tenham AIM noutra país ou que pelo menos existam ensaios comprovativos da eficácia e segurança decorrentes de pedidos de AIM. Normalmente o pedido de AUE inclui um parecer da CFT, mas no caso do medicamento se destinar a um uso *off-label* deve haver um parecer da Comissão de Ética para a Saúde. Estes pedidos costumam ser feitos anualmente, com as devidas justificações clínicas e documentação definida na Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março de 2007 [10].
- Consulta prévia: Serve para medicamentos de custo elevado, em que o hospital deve consultar no mínimo 3 fornecedores e suas condições antes de fazer a aquisição [11].
- Ajuste direto: Quando se trata de um medicamento relativamente barato (como os de classe C - *Ver secção 2.1 Sistema de Aprovisionamento*), o hospital pode encomendar diretamente a um distribuidor grossista [11].
- Negociação: Neste caso, faz-se um pedido aos fornecedores de forma a estes apresentarem propostas ao hospital para a aquisição do produto em questão, mas é lhes concedida a oportunidade de alterarem as suas propostas numa fase posterior de negociação [11].
- Requisições urgentes (efetuadas às farmácias comunitárias) Também para medicamentos de classe C que não existam ao nível dos grossistas.

Em situações excepcionais, podem ocorrer ruturas de stock por atraso da entrega ou por consumo anormal de um determinado produto de saúde. Nesse caso, o Farmacêutico responsável pelas aquisições deve procurar alternativas terapêuticas que estejam quer em conformidade com o FHNM e a CFT do centro hospitalar, como disponíveis a nível dos fornecedores ou de outros hospitais. No entanto, e como foi referido anteriormente, para a maioria dos produtos existe nos SFH um stock de segurança, que permite dar resposta a essas situações. Geralmente, este stock é definido por um equilíbrio entre o grau de necessidade do medicamento e os custos da sua posse.

2.3 Receção e conferência de produtos adquiridos [22, 23]

A receção de produtos farmacêuticos ocorre em geral uma vez por dia, e prossegue de acordo com os procedimentos internos dos SFH do CHUCB:

Efeitos da metformina a nível vascular

1º - Descarga dos produtos encomendados nas instalações da Farmácia, num local com acesso direto ao exterior que é separado do armazém central do SF, mas com fácil acesso ao mesmo. Encaminham-se de imediato todos os artigos da cadeia de frio para o frigorífico situado nesta zona e os citotóxicos são inspecionados e colocados em zona apropriada para contenção de eventuais derrames. Se ocorrer algum derrame, deve recorrer-se ao kit de derrames de citotóxicos que consta obrigatoriamente nesta área dos SFH. Os medicamentos inflamáveis também são colocados de imediato em sala apropriada e são conferidos com prioridade.

2º - Conferência administrativa por parte do SAL, através da confrontação da guia de remessa com a nota de encomenda e execução da guia de receção. Esta guia tem um duplicado que posteriormente fica na farmácia, enquanto o original retorna ao SAL. Durante este procedimento, o assistente técnico do SAL procede à atualização dos stocks no SGICM.

3º - Conferência administrativa e técnica por parte de Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) e de um assistente técnico do SAL do estado de conservação dos medicamentos e suas quantidades, lotes e validades. Em caso de dúvidas, não conformidades, artigos adquiridos pela primeira vez ou mudanças de fornecedor, os técnicos devem contactar o Dr. João Ribeiro. Um exemplo de não conformidade são os medicamentos com prazo de validade inferior a seis meses, que só podem ser rececionados com autorização do farmacêutico responsável pelo sector ou da diretora de serviço, depois de estudada a viabilidade de consumo. Os hemoderivados devem chegar acompanhados pelo certificado de autorização de utilização do lote (CAUL) emitido pelo INFARMED; já as matérias-primas devem ser enviadas com o correspondente boletim de análise. Estes documentos devem ser verificados para garantir que o produto rececionado cumpre as especificações.

4º - Aprovisionamento dos medicamento e produtos de saúde nos locais a eles destinados:

- a) Produtos farmacêuticos inflamáveis no armazém de inflamáveis;
- b) Produtos como desinfetantes e cosméticos no armazém de desinfetantes;
- c) Soros de grandes dimensões no armazém de injetáveis de grande volume;
- d) Produtos com temperatura de conservação de 2º-8ºC (termolábeis) nas câmaras frigoríficas;
- e) Psicotrópicos e estupefacientes em cofre do armazém central;
- f) Citotóxicos no armazém central em prateleiras próprias devidamente identificadas;
- g) Medicamentos em geral e material de penso, organizados de A a Z de denominação comum internacional e divididos em secções especiais (Antibióticos, Anestésicos, Colírios, Stock específico de ambulatório, Tuberculostáticos, Produtos de Estomatologia, Leites, Contracetivos, Hemoderivados, Nutrição entérica e parentérica) no armazém central.

2.4 Armazenamento

2.4.1 Condições gerais de armazenamento

O armazenamento dos produtos farmacêuticos no CHUCB é feito em espaços com características adequadas, de entre as quais se salientam [2]:

- Temperatura < 25°C e Humidade < 60%, controladas por termo-higrómetro (no caso do CHUCB, estes parâmetros são registados pelo sistema *Calmetric IT2 Wireless*);
- Prateleiras e armários para arrumação de todos os produtos de acordo com ordem alfabética e FEFO, e com distância que permite a limpeza e circulação do ar.

Antes de se proceder ao armazenamento, deve-se verificar se os produtos estão devidamente identificados ao nível da unidade. Caso não estejam, o TSDT procede à criação dos rótulos contendo a DCI, dosagem, via de administração, lote e validade. Posteriormente, os assistentes operacionais (AO) procedem à rotulagem [24]. Caso os medicamentos saiam em grande quantidade para o ambulatório (embalagem completa) ou sejam para reembalar nos equipamentos automáticos, não é necessário rotular à unidade.

2.4.2 Condições especiais de armazenamento [1]

Os produtos termolábeis como as vacinas, as insulinas e alguns colírios são imediatamente segregados aquando da sua chegada aos SFH para um frigorífico na zona de receção/conferência de encomenda. Depois de conferidos pelo TSDT são encaminhados para câmaras frigoríficas controladas pelo sistema *Calmetric IT2*, onde estão organizados por ordem alfabética. Quando solicitados por um serviço, os TSDTs que procedem à preparação do pedido, segregam e identificam esse(s) mesmo(s) produto(s) em prateleira própria dentro da câmara frigorífica até ao momento da entrega. Como se tratam de produtos com características muito específicas de armazenamento que podem gerar prejuízos graves se sujeitos a temperaturas fora do seu intervalo, existe um alarme automático ativado em caso de problemas de refrigeração que chama o farmacêutico de serviço aos SFH.

Como foi referido anteriormente, os medicamentos inflamáveis encontram-se numa sala à parte do armazém central. Esta sala está protegida por uma porta corta-fogo de fecho automático, que abre para fora. Tem paredes interiores resistentes ao fogo, detetor de fumo e rebordo levantado junto à porta que impede eventuais extravasamentos de derrames. A instalação elétrica é do tipo antideflagrante e, no exterior, há um chuveiro de emergência e um extintor. Nesta sala, os inflamáveis estão organizados por FEFO e de acordo com possíveis incompatibilidades. Estão fora das suas embalagens de cartão para reduzir possibilidades de incêndio [25].

Pelo perigo que acarretam, os citotóxicos encontram-se em prateleiras sinalizadas e separadas dos restantes medicamentos do armazém central. Estas estantes estão

estrategicamente montadas de forma a reduzir o risco de queda dos medicamentos em causa e têm na sua proximidade um kit de derrame de produtos citotóxicos [20].

Os psicotrópicos e estupefacientes têm um circuito próprio de distribuição, pelo que se encontram em cofres separados dos demais produtos do armazém central [1, 2]. Este cofre de dupla fechadura só é aberto quando há necessidade de fornecer tais produtos ao sector de ambulatório, que é o responsável pelo seu circuito.

Os medicamentos fotossensíveis permanecem sempre que possível armazenados na sua cartonagem. No entanto, pode ser necessário removê-los da embalagem externa para enviar à unidade para outros serviços. Neste caso, deve-se proceder à reembalagem e rotulagem unitária com material que impede a penetração da luz (folhas de alumínio) [24].

As matérias-primas estão arrumadas no sector de Farmacotecnia, juntamente com o seu Boletim de Análise e a Ficha de Matéria Prima (que contém a denominação farmacopeica, localização, identificação do fornecedor, data de receção, lote, quantidade recebida, validade, nº do boletim de análise e sinalética de perigosidade). Se se tratarem de matérias perigosas também se devem fazer acompanhar da Ficha de Dados de Segurança. O seu rótulo deve igualmente conter a denominação farmacopeica, identificação do fornecedor, lote, condições de conservação, precauções, frases de risco, validade e quantidade. Em termos de armazenamento, estas devem estar organizadas por grau de perigo/tamanho/validade. No CHUCB, tem-se o cuidado de as ter separadas de outras com as quais tenham incompatibilidades e de colocar as matérias primas no estado líquido nas prateleiras inferiores. Para além disso, inspeciona-se mensalmente a sua quantidade, integridade e caducidade e mantêm-se registos informáticos e em papel destes dados [23].

Os gases medicinais têm um circuito mais independente dos SFH. O papel do farmacêutico passa por fazer o Pedido de Compra ao SAL, após solicitação do Serviço de Instalações e Equipamento e da escolha do fornecedor pelos três serviços. Após receção dos gases pelo SAL, o farmacêutico valida a prescrição, aquiva os certificados de análise e faz a imputação de custos mensais, mas os cilindros são imediatamente levados para os serviços [26]. Estes produtos de saúde também podem ser adquiridos de forma centralizada através do catálogo dos SPMS.

2.4.3 Controlo de stocks e validades no armazém [27]

Como a atividade hospitalar exige a existência de um stock relativamente grande, foi necessário que se definissem boas práticas internas para o controlo de stocks, validades e condições de conservação. Sendo assim, todas as terças e quintas-feiras se confronta o stock informático com uma contagem física dos produtos de classe A em termos de análise ABC. À

sexta-feira procede-se a contagem de existências no armazém central por grupo farmacoterapêutico. Uma vez por semana, consoante as disponibilidades, efetuam-se contagens de produtos termolábeis, de produtos para dieta entérica ou parentérica e outros que se considerem pertinentes.

Quanto às validades, mensalmente imprime-se uma listagem com todos os produtos a expirar nos 4 meses seguintes, estes são localizados e estudam-se as possibilidades de os escoar em tempo útil. O farmacêutico pode tomar certas diligências como contactar fornecedores para os tentar devolver ou transferir para outros hospitais que tenham maior “saída” (acompanhado de Guia de Empréstimo). Os produtos cuja validade termine nesse mês devem ser colocados no armazém de quarentena, e caso não sejam aceites pelos fornecedores, devem ser abatidos.

Na Farmácia Satélite do Hospital do Fundão também se fazem este tipo de controlos semanais dos produtos por grupo farmacoterapêutico e por ordem alfabética. Para além disso, aquando da sua receção, anota-se nome e lote dos produtos a expirar no período de 1 ano.

A organização dos produtos farmacêuticos no armazém facilita a sua localização em caso de pedido de recolha de lotes pelo INFARMED ou pela indústria. Caso o farmacêutico do sector de logística receba alguma circular relativa à retirada de lotes que deram entrada nos SFH, estes podem ser localizados no armazém e nos serviços clínicos por um TSDT e segregados para o armazém de quarentena. De seguida, o SAL deve contactar os fornecedores para tentar negociar condições de devolução e, caso esta vá avante, emitir uma Guia de Transferência.

3 - Distribuição

O processo de distribuição de medicamentos pode ser desencadeado por vários meios, como tal os SFH gerem diversos sistemas de distribuição. Em geral todos estes sistemas permitem racionalizar a distribuição de medicamentos e diminuir problemas de segurança decorrentes do seu uso. Para além disso reduzem o tempo que o pessoal de enfermagem outrora despendia na manipulação de medicamentos e garante uma gestão mais económica da farmacoterapia.

O medicamento proveniente da Farmácia Hospitalar pode chegar ao doente internado pelo sistema de reposição de stocks nivelados, pelo sistema de distribuição individual diária em dose unitária, pela distribuição personalizada ou pelos circuitos especiais de distribuição [2]. Os restantes doentes do hospital costumam adquirir os medicamentos através do sector do ambulatório.

Deve ser tido em conta que, independentemente do sistema de distribuição e do destino dos medicamentos (serviços clínicos do Hospital Pêro da Covilhã, farmácia satélite do Hospital do Fundão, outros sectores dos SFH), os produtos de saúde devem ser transportados em recipientes fechados. No caso de serem termolábeis, devem acondicionar-se em recipiente térmico com termoacumulador. Em particular na distribuição para o Hospital do Fundão, que é feita 4 vezes por dia, deve ter-se o cuidado de associar à encomenda um dispositivo que monitoriza a temperatura e uma Guia de Transporte.

3.1 Distribuição clássica/tradicional [1, 2, 28, 29]

A distribuição clássica inicia-se com a receção no armazém central de uma requisição eletrónica do enfermeiro-chefe de um determinado serviço, com base nos produtos farmacêuticos (soluções injetáveis de grande volume, material de penso, antissépticos e desinfetantes) e stocks previamente definidos entre o serviço e os SFH. Cada serviço clínico do hospital tem um ou dois dias úteis atribuídos na semana para efetuar pedidos e excepcionalmente nos outros dias poderá aceder a produtos extra se fizer um pedido urgente (*Ver secção 3.3 Distribuição personalizada*).

Quando um pedido chegava ao SGICM do armazém central até às 14h do dia atribuído ao serviço, eu procedia à preparação do mesmo e de seguida o TSDT conferia a sua conformidade em termos de qualidade e quantidade. Os produtos eram então colocados em recipiente apropriado e transportados pelos AO para os serviços.

3.2 Reposição por stocks nivelados [1, 2, 28, 29, 30]

Para além dos medicamentos assegurados pelo sistema de distribuição em dose unitária, em certas circunstâncias que costumam ocorrer nos serviços com doentes em estado mais crítico, pode ser necessário aceder a medicamentos de forma imediata. Para satisfazer essas necessidades, existem os stocks de serviço, os carros de reposição de stocks por níveis e os armários de medicação informatizados.

Os stocks que devem existir em cada serviço clínico (quer seja nos armários, nos carros de reposição ou nas *Pyxis®*) são acordados entre os SFH e o enfermeiro-chefe e diretor clínico do serviço, com base nos seguintes parâmetros: número de doentes habitual, horário de funcionamento dos SFH e características físicas do serviço clínico. No CHUCB, a reposição de stocks nivelados é feita 1 a 3 vezes por semana, em dias definidos para cada serviço. É da responsabilidade do farmacêutico do sector de Aquisições e Logística garantir que estes stocks estão organizados de acordo com a ordem alfabética de DCI, condições de conservação e prazos de validade (FEFO). No CHUCB, é boa prática rever as validades dos produtos destes “mini-armazéns” trimestralmente.

Efeitos da metformina a nível vascular

Existem stocks de medicamentos de consumo habitual na maioria dos serviços clínicos e estão arrumados em pequenos armários. Três vezes por semana, um AO faz a contagem de existências nos armários dos serviços com urgências com um aparelho de leitura ótica, e é automaticamente gerado um pedido informático à Farmácia para repor as faltas. Posteriormente estas são satisfeitas pelo TSDT/AO.

Os carros de reposição de stocks nivelados são pequenos armazéns móveis dos SFH que se encontram distribuídos por certos serviços clínicos do hospital: Neonatologia, Unidade cirúrgica de ambulatório, Urgência Obstétrica, Unidade de AVC (UAVC), Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e Viatura médica de emergência e reanimação (VMER). O carro de reposição de stocks nivelados da UAVC e UCI existe em duplicado, permitindo assim a sua existência em simultâneo na farmácia e na enfermaria e o permanente acesso aos medicamentos. O carro da VMER, por questões óbvias, é repostado pelos sem nunca sair do próprio serviço. Para a reposição dos carros de stock por nível é necessário a colaboração de 3 profissionais: enfermeiro do serviço para colaborar na definição da composição do stock inicial, TSDT para conferir e validar o carro por amostragem e assistente operacional para efetuar o carregamento do carro e para o transportar até ao serviço.

A reposição de stocks nivelados também pode ser praticada com recurso à *Pyxis MedStation*®. Este é um sistema de gestão automatizada de medicação, que visa resolver alguns problemas da distribuição por stocks nivelados tradicional. Trata-se de um armário automatizado, cujo stock é conferido aquando dos carregamentos e que permite maior controlo na movimentação de medicamentos. Apresenta vantagens administrativas, clínicas e financeiras, de seguida descritas:

- Facilita os pedidos dos serviços e a gestão de validades e stocks. Está ligada a um sistema informático acessível na farmácia, o que elimina a necessidade do enfermeiro ou do auxiliar fazerem um pedido manual. Tem validades e stocks controlados automaticamente mediante atualização dos mesmos a cada carregamento.
- Implica a identificação do utilizador por leitura da impressão digital (médico ou enfermeiro) antes de dispensar a medicação, o que limita o acesso e garante maior cumprimento das políticas do hospital. Isto permite otimizar custos e reduzir “desvios” de medicamentos.
- Melhora a conservação dos medicamentos, porque são armários trancados e por isso menos sujeitos às condições externas.

Existem 4 armários de medicação informatizados no CHUCB: na Urgência geral, na Urgência Pediátrica, no Bloco Operatório e na Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados. Nestes 4 serviços existem, em geral, os doentes em estado mais grave, por isso deve haver um cuidado redobrado com a medicação que lhes é administrada. Para além disto, a *Pyxis*® facilita a imputação de custos a um doente específico o que facilita a burocracia posterior aos

episódios médicos. Na reposição do stock das *Pyxis*® reduzem-se drasticamente os recursos humanos envolvidos: o TSDT consegue ter acesso direto aos stocks de cada serviço à distância, e basta deslocar-se até aos armários duas/três vezes por semana com os produtos em falta e fazer o carregamento.

Como desvantagens dos sistemas automatizados apresentam-se o elevado custo inicial de aquisição do equipamento e a dependência da tecnologia que está sujeita a erros e avarias.

De salientar que a reposição de psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas na *Pyxis*® é feita pelos Farmacêuticos do sector de Ambulatório, e, portanto, de forma independente do circuito aqui descrito.

3.3 Distribuição individual diária em dose unitária [1, 2, 32]

O regime de distribuição em dose unitária assegura a entrega de medicação para 24h para cada doente do internamento, trazendo grandes vantagens à administração de medicamentos a nível hospitalar. A preparação da dose individual diária aumenta a segurança do circuito do medicamento, reduz o risco de interações e permite racionalizar a terapêutica e os seus custos.

Esta atividade tem lugar em duas áreas principais: sala de validação de prescrições, com janela para atendimento dos representantes dos serviços clínicos e sala de preparação (onde está armazenado o stock destinado à dose unitária).

A distribuição individual diária em dose unitária inicia-se, à semelhança dos outros tipos de distribuição, pela receção da prescrição médica. A prescrição é validada pelos farmacêuticos do sector de dose unitária após verificação de eventuais duplicações, doses/vias/frequências incorretas, interações e alergias. Para além disso, a validação garante um maior controlo na prescrição de antibióticos e o cumprimento do guia farmacoterapêutico do hospital.

Após validação, é gerado um mapa de distribuição enviado por via informática para os sistemas semi-automatizados de preparação de medicação: *KARDEX*® e *FDS*®. Os TSDTs têm acesso à lista de medicação por utente (mapa de distribuição) através de computadores ligados a estes equipamentos. Toda a medicação a enviar para os serviços tem de estar rotulada à unidade, podendo essa rotulagem ser efetuada manualmente pelos AOs (*Ver secção 2.4.1 Condições gerais de armazenamento*) ou através da reembalagem automatizada (*Ver secção 4.3 Reembalagem*).

A medicação é enviada aos serviços em cassetes de dose unitária com gavetas que correspondem a cada doente, com secções separadas por hora da toma (jejum/pequeno-almoço, almoço, lanche/jantar, SOS). As gavetas das cassetes de dose unitária estão

Efeitos da metformina a nível vascular

individualmente identificadas com nome do doente, número do processo, serviço, número da cama e data. Os TSDTs preparam a medicação com o auxílio dos AO e dos equipamentos anteriormente referidos. O KARDEX® é um equipamento que contém um certo stock de medicamentos arrumado em gavetas, e gera um sinal luminoso que identifica a gaveta que contém os medicamentos necessários para cada doente, facilitando o trabalho dos TSDTs. Algumas formas farmacêuticas sólidas orais são diretamente reembaladas na FDS®, por doente e por serviço, e depois juntam-se nas gavetas.

Quando algum medicamento não existe nos equipamentos automáticos, faz-se o carregamento destes com pedido de reposição ao armazém central. Na sala de preparação existe também um stock de apoio que contém medicamentos que não estão nos equipamentos, como os inaladores e as soluções orais. Se a medicação for muito volumosa para ser acondicionada nas gavetas, coloca-se em sacos e contentores identificados com os dados do serviço e doente. Em caso de rotura de stock, deve colocar-se uma etiqueta informativa no interior da gaveta do doente para notificar o serviço clínico da ocorrência e do horário previsto para o seu envio.

Depois da preparação, os farmacêuticos conferem as gavetas na sala de validação e imputam os respetivos custos aos serviços. Foi nesta tarefa que mais ativamente pude colaborar. De referir que alguns medicamentos como os antineoplásicos, imunomoduladores, antivíricos e fatores estimuladores da hematopoiese são sempre imputados por lote, para garantir a sua rastreabilidade. No desempenho desta função, compreendi que é também neste momento que se devem assinalar os medicamentos injetáveis cuja dose a administrar é apenas uma parte da contida na ampola/frasco, com a etiqueta “dose parcial”.

Em horários previamente estipulados com os serviços clínicos, os AO dos SFH distribuem as cassetes contendo a medicação. Caso a medicação seja alterada posteriormente à sua preparação, os farmacêuticos devem validar de novo a prescrição e alterar o conteúdo das gavetas. Se as cassetes já tiverem sido enviadas para os serviços clínicos, os farmacêuticos procedem então à preparação da medicação adicionada, acondicionando-a em sacos individualmente identificados. Os AO devem transportar estes sacos até aos serviços no horário que lhes compete. Aos fins de semana e após as 17h30 dos dias úteis, os serviços devem recolher a medicação alterada na farmácia.

No momento da entrega, os AO recolhem as cassetes do dia anterior. Em algumas situações, a medicação preparada pode não chegar a ser administrada e é nesse caso devolvida à farmácia. É responsabilidade dos TSDTs verificarem gaveta a gaveta a medicação devolvida e proceder à sua “revertência” no sistema informático. A revertência de medicação deve ser feita diretamente ao doente, mas caso este seja desconhecido, pode ser feita por serviço. As condições de conservação, rotulagem e validade dos medicamentos revertidos devem ser

conferidas individualmente. Caso estes se encontrem em condições duvidosas, devem ser descartados como resíduos perigosos. Se tudo se apresentar em perfeito estado, os medicamentos ficam segregados para posteriormente serem arrumados de novo no stock da farmácia. Esta tarefa é feita pelos AO que vão comparando a lista de revertências gerada pelo sistema informático com as existências segregadas pelo TSDT.

No decorrer da distribuição, verifiquei uma preocupação multidisciplinar com o cumprimento das normas de qualidade: os farmacêuticos registam diariamente os erros detetados na conferência das cassetes; os AO anotam o cumprimento do horário de entrega aos serviços; os enfermeiros notificam a farmácia se detetarem não conformidades na medicação enviada. Estes procedimentos servem como indicadores de qualidade, e a sua monitorização contribui para segurança e eficácia das atividades desenvolvidas por este sector.

3.4 Distribuição personalizada

Quando um utente do internamento precisa de um medicamento, que ainda não lhe foi distribuído na dose unitária nem existe no stock nivelado do serviço, recorre-se à distribuição personalizada. Neste caso, a requisição também é feita através do SGICM e a sua dispensa implica que o medicamento já esteja prescrito na tabela do doente ou, em caso de urgência na administração, que o seu pedido seja justificado por telefone.

Este tipo de pedido urgente é preparado por um farmacêutico assim que o receciona e é identificado com o nome, cama e serviço do doente. Quatro vezes ao dia, um AO dos SFH procede à entrega dos pedidos urgentes dos vários serviços clínicos. Caso o serviço clínico necessite do medicamento antes da entrega prevista, pode enviar um AO para o recolher na farmácia.

É o sector de dose unitária que assegura a satisfação destes pedidos, pelo que fez parte das minhas funções preparar esta medicação.

3.5 Distribuição a doentes em ambulatório [36]

A distribuição a doentes em ambulatório tem lugar no Hospital da Covilhã e do Fundão. No primeiro é possível levantar medicamentos em qualquer um dos dias úteis, entre as 9h e as 17h. Já no Fundão só se podem levantar medicamentos no ambulatório às segundas e quintas-feiras, das 10-13h e das 14-16h.

Os medicamentos dispensados no ambulatório são normalmente sujeitos a receita médica restrita. Inserem-se neste grupo: os medicamentos de uso exclusivo hospitalar; aqueles que se destinam a patologias cujo diagnóstico e acompanhamento são efetuados apenas em instituições de cuidados de saúde diferenciados; outros fármacos cuja utilização pode causar

efeitos adversos muito graves, e que por isso requerem uma especial vigilância durante o período de tratamento [9]. Exemplos práticos são os medicamentos de monitorização adicional ou outros em que seja particularmente importante um seguimento frequente, para monitorização de reações adversas (como os usados no Vírus da Imunodeficiência Humana e na Esclerose múltipla). Geralmente tratam-se de fármacos com custo monetário elevado ou potencialmente perigosos.

As terapêuticas cedidas em ambulatório destinam-se a patologias legisladas em despachos e portarias específicas a nível nacional, mas também podem abranger outras patologias que o Conselho de Administração da instituição autorize. Das patologias legisladas, no CHUCB dispensa-se medicação para a Artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante, Artrite Psoriática, Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular e Psoríase em placas; Insuficiência Renal Crónica; Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH); Esclerose lateral amiotrófica (ELA); Hepatite C; Esclerose múltipla e Doença de Crohn. Aqui também se dispensa medicação para tratamentos oncológicos e planeamento familiar no âmbito da Portaria nº195-D/2015, de 30 de junho [43]. Todos estes medicamentos são dispensados com comparticipação a 100% pelo SNS.

A distribuição de medicamentos e dispositivos médicos em ambulatório abrange doentes provenientes da consulta externa, do hospital de dia, do internamento (no momento da alta) e da urgência. Estes dois últimos casos aplicam-se a doentes que devem continuar o tratamento em casa e este não está disponível na farmácia comunitária, como é o caso da carboximaltose férrica, do ácido tranexâmico e de antibióticos de uso exclusivo hospitalar. Independentemente da sua proveniência, os doentes devem ter atribuída uma prescrição médica (informatizada) a ser validada pelos farmacêuticos do ambulatório. Se tudo na prescrição estiver em conformidade, procede-se à preparação da medicação.

A preparação faz-se com recurso ao stock deste sector, que está armazenado na sala onde se recebem os utentes. Os medicamentos em geral estão arrumados num armário e num equipamento de dispensa automática - o *Consis®*; os estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas encontram-se em cofre de dupla fechadura; os medicamentos termolábeis estão distribuídos por dois frigoríficos. Todos estão organizados por ordem alfabética e FEFO. A quantidade a dispensar é geralmente parcelar, e deve permitir cumprir a posologia durante um mês. No caso do VIH e da medicação de planeamento familiar, pode-se dispensar medicação para períodos superiores.

Idealmente, deve ser o próprio utente a levantar a sua medicação, contudo depois da primeira dispensa pode ser um familiar ou amigo da sua confiança a fazê-lo, desde que se faça acompanhar dos documentos de identificação de ambos.

Os doentes externos, isto é, todos os que não são seguidos por um médico do CHUCB, podem levantar a sua medicação no ambulatório de quaisquer SFH desde que se apresentem com uma receita eletrónica materializada proveniente de um centro e de um médico autorizado. Esta vantagem aplica-se às patologias e medicamentos biológicos contemplados pela Portaria nº48/2016, de 22 de março, que devem ser prescritos em receitas do tipo BIO [44].

No momento da dispensa, os farmacêuticos fornecem informação verbal e escrita sobre as condições de conservação dos medicamentos, alertam para possíveis interações e precauções de utilização e sensibilizam para a importância da adesão à terapêutica. Neste contexto, cedem pictogramas que facilitam a compreensão da posologia e folhetos com a informação mais relevante sobre o tratamento. Durante o meu estágio elaborei um folheto informativo para dispensar juntamente com a associação de Dolutegravir, Abacavir e Lamivudina (Triumeq®).

Na primeira vez que um medicamento é dispensado a um certo utente, este deve assinar um Termo de Responsabilidade em como se responsabiliza pela medicação a partir do momento em que esta lhe é cedida. Se o tratamento tiver um custo superior a 200€, esta informação é também dispensada com o objetivo de aumentar a *compliance* e sensibilizar para os custos.

Durante a minha permanência no sector, tive a responsabilidade de proceder à imputação de custos por doente e registar as saídas do stock informático após a maioria das dispensas. Este procedimento consiste no registo da DCI, forma farmacêutica, nº de unidades, lote, episódio médico associado e centro de custo. Com estes dados, o SGICM atribui um número de imputação a cada cedência de medicamentos que possibilita a dupla validação das saídas.

Outra tarefa que me foi atribuída consistia no registo diário de informações sobre o tratamento e os dias em que este foi dispensado aos doentes, que se aplica a alguns grupos farmacoterapêuticos que necessitam de um seguimento mais apertado. Esta monitorização individual permite analisar a adesão à terapêutica e informar o prescriptor em caso de falhas na *compliance*. Os farmacêuticos do sector procedem ainda ao registo de reações adversas detetadas no âmbito da farmacovigilância activa, particularmente dos fármacos inovadores (*Ver secção 5.1 Farmacovigilância*). Neste contexto, notifiquei o INFARMED de uma RAM descrita por um utente após administração da solução injetável de Degarelix e também criei um impresso de registo de dados de farmacovigilância activa para o anticorpo monoclonal Ocrelizumab.

De referir que ainda fazem parte das atividades deste sector, as contagens semanais dos medicamentos do stock do ambulatório e a articulação com o serviço financeiro do CHUCB no que diz respeito à faturação a subsistemas de saúde.

3.6 Medicamentos sujeitos a controlo especial

Os medicamentos sujeitos a controlo especial no CHUCB são os hemoderivados, os estupefacientes/psicotrópicos e as benzodiazepinas, cujo circuito está alocado ao sector de ambulatório dos SFH por motivos logísticos. Nestes grupos de fármacos é particularmente relevante a monitorização periódica dos stocks nos serviços clínicos e farmacêuticos. Para essa monitorização contribui também o envio trimestral da relação de todos os movimentos de estupefacientes/psicotrópicos usados no CHUCB (mapa geral de estupefacientes e psicotrópicos) e o envio mensal do registo mínimo de biológicos para o INFARMED.

3.6.1 Psicotrópicos e Estupefacientes [39]

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes estão sujeitos a um circuito especial pelas condicionantes do seu uso e o potencial abusivo. Na tentativa de minimizar a banalização do uso das benzodiazepinas, estas também estão incluídas neste circuito.

Todos os movimentos destas três classes de fármacos entre os serviços clínicos e os SFH devem ser registados no livro que contém os formulários do anexo X [40]. Estes formulários encontram-se em formato A5 e são autocopiativos. A requisição é feita pelos enfermeiros e deve ser validada pelo médico diretor do serviço ou seu legal substituto. Geralmente, os serviços têm um stock pré-definido destes medicamentos que podem utilizar desde que registem no anexo X a que doentes foram administrados. Cada impresso corresponde aos movimentos de uma substância ativa, numa certa dose e forma farmacêutica, e pode conter o registo de administração a vários doentes, que também devem estar devidamente identificados. Os impressos também podem ser preenchidos quando se pretende uma constituição de stock do serviço clínico, e neste caso não são associados a um doente.

Nos serviços em que existem *Pyxis*®, a requisição no anexo X é substituída por listagens impressas por este sistema e a reposição é feita pelos farmacêuticos do sector de ambulatório.

Quando um AO/Enfermeiro do serviço clínico se desloca à farmácia com a requisição, o farmacêutico dispensa a quantidade de unidades administradas e registadas e preenche a parte que lhe pertence no impresso original. O nome e o número mecanográfico do AO/Enfermeiro que transporta os medicamentos até ao serviço clínico fica também registado no impresso original. O original fica nos SFH, para que os custos sejam imputados por lote (e lhe seja atribuído um número sequencial de cedência de medicamentos) e o duplicado mantém-se no livro do serviço.

No dia seguinte à dispensa, todas as requisições são conferidas por um farmacêutico, que confronta o número sequencial anotado no impresso com os dados do movimento com esse

número no sistema informático. Posteriormente, os impressos são assinados pelo diretor dos SFH.

O stock dos armazéns que contêm estes medicamentos do circuito especial é conferido semanalmente e confrontado com o sistema informático. Se se detetar alguma discrepância, conta-se de novo e caso esta persista, analisam-se todos os consumos, devoluções e transferências desse medicamento. O mapa de existências semanal deve ser assinado e ficar arquivado. Periodicamente, os farmacêuticos deslocam-se ainda aos serviços clínicos para efetuar contagens e verificar as validades e lotes dos seus stocks.

3.6.2 Hemoderivados [37]

Com exceção do plasma fresco, cedido pelo serviço de Imunohemoterapia do CHUCB, todos os hemoderivados para internamento e ambulatório são cedidos pelos SFH. A sua dispensa é feita mediante apresentação da prescrição no impresso do Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro, que regula o registo de medicamentos derivados de plasma [38]. A legislação pretende facilitar a identificação de relações de causalidade entre a administração destes medicamentos e a transmissão de doença infecciosa, e por isso registam-se todos os movimentos dos hemoderivados - desde a requisição clínica à distribuição.

O impresso anteriormente referido é constituído por 2 formulários (via farmácia e via serviço), que são autocopiativos e compostos por 4 quadros. Em qualquer uma das vias do impresso, o quadro A contém a identificação do médico e do doente e o quadro B contém a requisição propriamente dita (medicamento, dose, frequência e duração do tratamento). O circuito dos hemoderivados na farmácia, inicia-se então com a validação destes dois quadros pelos farmacêuticos. Se a requisição se encontrar correta, o farmacêutico preenche o quadro C relativo à distribuição, com o lote, laboratório, número de unidades e nº de CAUL do hemoderivado.

O medicamento é então etiquetado com as condições de conservação, a identificação do doente e serviço a que se destina. O AO que recebe o medicamento deve datar, assinar e preencher o seu número mecanográfico no impresso antes de o transportar para o serviço clínico. O original (via farmácia) fica nos SFH e é posteriormente imputado por doente. O duplicado (via serviço) acompanha as unidades de hemoderivados até aos serviços clínicos. O encerramento do circuito dá-se com o preenchimento do quadro D da via serviço pelo enfermeiro que administra o medicamento e posteriormente procede ao arquivo deste documento no processo clínico do utente.

Em caso de suspensão do tratamento, o hemoderivado deve ser devolvido à farmácia e o enfermeiro deve lavar a devolução no quadro D. O farmacêutico deve confirmar as condições em que este se apresenta para o poder voltar a introduzir em stock. No caso do hemoderivado

ter sido cedido a um doente, e não a um serviço clínico, este deve assinar e datar a via serviço para que esta fique arquivada na farmácia.

4. Produção e Controlo

Atualmente já são poucos os medicamentos que se produzem nos hospitais. Não há dúvida que as especialidades mais requeridas são os manipulados para dermatologia e pediatria e as preparações estéreis como os citotóxicos para oncologia. Para além disso, o farmacêutico hospitalar tem a seu cargo a preparação de estéreis como as bolsas de nutrição parentérica. A farmacotecnia é uma área com elevadas exigências a nível de segurança, por isso devem ser tidas em conta as boas práticas recomendadas por especialistas de farmácia hospitalar.

Para garantir o cumprimento dessas mesmas práticas, um farmacêutico, que não o manipulador, deve analisar a qualidade de todos os medicamentos produzidos. É obrigatório verificar a integridade da embalagem, a eventual presença de separação de fases/precipitados/partículas em suspensão e outras características consoante o preparado em causa. No caso da reembalagem, devem-se monitorizar eventuais não conformidades no carregamento e nas “mangas” produzidas pela FDS®. Outras formas de garantir a qualidade no setor são a monitorização diária e mensal do tempo de preparação e entrega de citotóxicos (deve ser no máximo de 2h); a contagem semanal de stocks dos medicamentos usados na farmacotecnia (na qual participei); o controlo do aproveitamento de alíquotas sobrantes dos preparados (mediante registo informático); a periodicidade e método de realização de ensaios microbiológicos no ar e nos produtos.

4.1 Preparações estéreis [1, 16]

As fórmulas farmacêuticas estéreis devem ser preparadas nas chamadas salas limpas (no CHUCB estas são as *Grifols Misterium*®) e com cuidados que minimizem o risco de contaminação microbiológica e a existência de pirogénios. O acesso dos colaboradores às salas limpas obriga à passagem por antecâmaras onde devem colocar o equipamento de proteção e proceder à higienização e desinfeção das mãos. Todos os materiais que vão ser utilizados devem igualmente entrar por uma janela com dupla porta após serem desinfetados com álcool 70% esterilizado. Para além disso, as salas devem ter apenas o mobiliário essencial, e este deve ser em inox e de fácil limpeza.

As salas limpas são locais de temperatura e pressão controlada, onde a contaminação por partículas presentes no ar é minimizada através da filtração do ar por filtros *High Efficiency Particulate Air* (HEPA) localizados nas câmaras de segurança biológica.

As normas de atuação e higienização nestas salas são rigorosas e devem ser do conhecimento de todos os colaboradores que as utilizem. Durante a minha permanência no sector assisti à recolha de amostras para controlo microbiológico: com recurso a uma zaragatoa, recolheram-se amostras das superfícies das câmaras e das salas limpas e incubaram-se placas de gelose-sangue após contacto com o ar passivo das salas limpas. Para além desta recolha quinzenal, todas as semanas verifiquei o controlo de qualidade dos produtos manipulados nas câmaras. Para controlar os produtos, recolhe-se uma alíquota de uma emulsão de nutrição parentérica e prepara-se uma solução inócua com a mesma técnica e materiais usados nos citotóxicos. Estas amostras são enviadas para análise no Laboratório de Patologia Clínica do CHUCB e os resultados permitem avaliar a técnica assética do manipulador e as condições de trabalho. Com base nesses ensaios define-se a periodicidade de limpeza das instalações e da substituição dos filtros. No CHUCB, as câmaras são sempre limpas pelo farmacêutico antes e depois de proceder à manipulação. As salas e as câmaras são também diariamente limpas pelo assistente operacional com base em procedimentos internos adequados.

Nestes SFH existem dois sistemas modulares de salas limpas que são restritas ao profissional de saúde envolvido na manipulação (farmacêuticos) e limpeza (AOs). Um dos sistemas tem uma câmara de fluxo de ar laminar vertical para a preparação de citotóxicos na sala de preparação e outra tem uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal para a preparação de outros produtos estéreis. Estas câmaras devem ser submetidas à manutenção técnica por empresa externa pelo menos uma vez por ano. No primeiro sistema modular, a pressão da sala de preparação deve ser negativa e a da antecâmara positiva. No outro, ambos as salas têm pressão positiva (entre 1-2 mmH₂O na pré-sala e 3-4 mmH₂O na sala de preparação). A temperatura (que deve ser sempre inferior ou igual a 25°C) e a pressão das salas era registada por mim e validada pelo farmacêutico, antes do início da laboração diária.

Todo o material envolvido na produção de medicamentos estéreis: stock de citotóxicos, soros, adjuvantes de quimioterapia, dispositivos médicos (seringas, compressas, equipamento de proteção individual, sistemas de perfusão portáteis...) encontram-se no exterior das salas limpas, juntamente com o computador onde se rececionam as prescrições.

4.1.1 Preparação de Fármacos antineoplásicos [14, 15]

Os fármacos antineoplásicos são utilizados no tratamento de patologias oncológicas e incluem os citotóxicos e os anticorpos monoclonais. Podem ser administrados por via injetável (geralmente intravenosa ou subcutânea) ou por via oral. A preparação, acondicionamento, identificação e distribuição de antineoplásicos implica o cumprimento de normas específicas para proteger tanto o produto, como o ambiente e o operador. Nos SFH do CHUCB, os procedimentos operativos desta área foram elaborados pelos farmacêuticos do sector de farmacotecnia e baseiam-se em diversos manuais de boas práticas nacionais e internacionais de preparação. É essencial que todo o pessoal que contacta com esta área domine as técnicas

Efeitos da metformina a nível vascular

usadas porque existe um elevado risco decorrente da exposição a estes agentes quer por via inalatória, quer por via tópica.

A preparação de citotóxicos inicia-se com a receção, no sector de farmacotecnia, da prescrição médica informatizada. A prescrição é feita através do preenchimento dum formulário onde deve constar a identificação completa do doente, o diagnóstico, dados específicos do doente para cálculo de doses (pode ser necessário saber a idade, peso, altura, creatinina, clearance) e informações sobre o protocolo de tratamento previamente estabelecido (periodicidade, número do ciclo, dia do ciclo, identificação, dosagem, via e duração da administração da medicação antineoplásica e adjuvante, solventes a utilizar na reconstituição). Geralmente as doses de quimioterapia baseiam-se na área de superfície corporal, mas também podem ser calculadas com base no peso ou na AUC.

Se os parâmetros anteriores constarem na prescrição, se a terapêutica for adequada à patologia e se as doses estiverem corretas, esta é validada pelo farmacêutico. Caso contrário, deve contactar-se o médico.

Semanalmente, os farmacêuticos elaboram uma lista dos doentes e respetivos protocolos de medicação a preparar na semana seguinte. Até às 15h do dia do tratamento, os enfermeiros responsáveis pelo serviço onde o fármaco vai ser administrado devem confirmar por telefone que efetivamente um certo doente vai fazer um certo protocolo. Só após esta confirmação, se procede à preparação do mesmo.

Os protocolos confirmados são impressos em duplicado, sendo que uma via se mantém na farmácia e outra acompanha a medicação preparada e depois é arquivada no processo clínico do doente. Os esquemas terapêuticos já incluem a prescrição de medicação adjuvante (anti-eméticos, anti-histamínicos, imunossuppressores, ansiolíticos, analgésicos, ...) que é também preparada por um farmacêutico do sector. Durante o meu estágio, esta tarefa foi-me delegada. Os protocolos preparados durante a minha permanência no CHUCB constam no Anexo III.

Cerca de meia hora antes do início da manipulação, liga-se a câmara de fluxo de ar laminar vertical e seleciona-se a medicação que vai ser manuseada. Esta deve ser duplamente verificada e registada em termos de lotes, quantidades e validades. É também nesta fase que se regista a validade e lote do material clínico a usar. Tudo o que vai entrar na câmara deve ser pulverizado com álcool etílico a 70%.

Um farmacêutico entra então no sistema modular pela pré-sala. Aqui equipa-se com o cobrepapatos, a touca e a máscara bico de pato com filtro P2. Efetua a lavagem das mãos imediatamente antes de vestir a bata esterilizada, e depois procede à desinfeção asséptica

das mãos e calça dois pares de luvas esterilizadas. A bata deve ser impermeável, com punhos elásticos e frente reforçada e as luvas devem ter rugosidades nos dedos que minimizem o risco de queda de ampolas/frascos de citotóxicos. Estas são características adequadas para proteger o operador durante o manuseamento de citotóxicos.

Finalmente, o farmacêutico acede à sala de preparação, recolhe o material colocado na janela de dupla porta e dirige-se à câmara de fluxo laminar. Esta deve ser limpa com álcool isopropílico estéril a 70% antes de iniciar a laboração. Os antineoplásicos são preparados em câmara de fluxo de ar laminar vertical tipo II B - modelo *Nuair* NU-425-300. Trata-se de uma câmara em que o fluxo de ar é laminar e se move no sentido vertical, o que cria uma barreira que protege o operador da área de trabalho. O fluxo de ar é filtrado por um filtro HEPA antes de entrar na câmara, proporcionando proteção do produto. A designação “tipo B” significa que o ar é expulso para o exterior do hospital, passando antes por um filtro HEPA que protege o ambiente. Os filtros HEPA conseguem reter aerossóis resultantes da manipulação de substâncias potencialmente perigosas. Sendo assim, a câmara onde se prepararam citotóxicos no CHUCB é considerada de classe II em termos de segurança biológica porque protege o produto, o operador e o ambiente.

Na minha permanência no sector de farmacotecnia, verifiquei através da janela do sistema modular que há certos cuidados na preparação de citotóxicos que são sempre tidos em conta pelos farmacêuticos aquando da preparação:

- Utilização da técnica assética;
- Substituição de agulhas por *spikes* - dispositivos de reconstituição/aspiração que aumentam a segurança da manipulação porque diminuem as possibilidades de refluxo e formação de aerossóis;
- Aplicação de conexões *luer-lock* que reduzem possibilidade de desconexão durante a manipulação;
- Adaptação dos sistemas de perfusão com válvula anti-retorno e sistema de clampagem aos frascos/sacos no final da reconstituição, que vai facilitar e proteger o trabalho dos enfermeiros aquando da administração.

No final, os materiais utilizados são descartados diretamente para sacos vermelhos (resíduos de risco biológico) ou contentores de resíduos cortantes e perfurantes e seguem para a incineração. Os medicamentos preparados são rotulados e se necessário protegidos da luz com papel de alumínio antes de serem colocados na janela de dupla-porta que contacta com o exterior.

A câmara é mais uma vez desinfetada, da zona mais limpa para a tendencialmente mais suja e fica ligada nos 20 minutos seguintes ao fim da laboração. Verificam-se de novo as condições de pressão e temperatura.

Já no exterior da sala limpa, coloca-se junto do rótulo a sinalética de perigo (citotóxicos, vesicantes, irritantes ou neutros/não agressivos consoante informação do seu RCM) e acondicionam-se os antineoplásicos, a pré-medicação, e uma cópia do protocolo terapêutico numa maleta hermética com termoacumulador. Os AO dos SFH são responsáveis pelo transporte até aos serviços requerentes.

Para garantir a segurança da administração, todos os citotóxicos chegam aos serviços devidamente rotulados como tal. O rótulo contém informação do doente e do serviço requisitante; da DCI, dosagem e volume de fármaco; designação e volume do solvente; volume total de preparação; via e tempo de administração; data e hora de preparação; estabilidade após preparação; condições de conservação e ainda a rubrica do operador.

Em caso de derrame ou extravasão, existe na sala de farmacotecnia um kit de contenção de derrames que contém equipamento descartável de proteção individual e material para sinalização, recolha e tratamento destes resíduos com segurança. Deve igualmente ser preenchido o formulário de registo do acidente produzido nos SFH [20].

4.1.2 Preparação de nutrição parentérica [16,17]

Considera-se nutrição parentérica toda a alimentação que é administrada por uma veia central ou periférica e que complementa ou substitui a nutrição oral ou entérica. Normalmente os doentes a quem é prescrita nutrição artificial encontram-se bastante fragilizados, em estados hipermetabólicos ou em que lhes é impossível absorver alimentos pelo trato gastrointestinal. A administração por via endovenosa exige condições de osmolaridade e esterilidade que devem ser garantidas pelos profissionais de saúde envolvidos na prescrição, preparação e administração das bolsas de nutrição parentérica.

No CHUCB podem ser prescritas três tipos de bolsas *standard* e eu tive oportunidade de preparar duas delas. Estas bolsas vêm da indústria farmacêutica e normalmente contém glúcidos, aminoácidos, lípidos e eletrólitos separados em compartimentos selados que se devem romper antes da administração e, consoante as necessidades do doente, aditar com vitaminas, oligoelementos e eletrólitos. As bolsas que podem ser prescritas são definidas pela equipa multidisciplinar de suporte nutricional artificial do hospital. Este grupo de trabalho tem médicos, enfermeiros, nutricionistas e farmacêuticos que discutem matérias relacionadas com todos os tipos de nutrição no hospital (parentérica, entérica e oral para doentes e profissionais).

Efeitos da metformina a nível vascular

Tabela 7 - Lista e detalhes das bolsas de nutrição parentéricas que podem ser prescritas no CHUCB.

Nome comercial	Composição	Via de administração	Aporte calórico (kcal)	Volume	Outras informações
NuTRIflex® Lipid peri (B. Braun)	4,6g/L de aminoácidos + 64g/L de glucose + 40g/L de lípidos + eletrólitos	Emulsão para perfusão por veia central ou periférica	955kcal	1250ml	Tem validade de 48h após reconstituição, à T° ambiente.
Smofkabiven® central (Fresenius Kabi)	8g/L de aminoácidos + 127 g/L de glucose + 38g/L de lípidos + eletrólitos	Emulsão para perfusão por veia central	1600kcal	1477 ml	Tem validade de 24h após reconstituição à T° ambiente.
Smofkabiven® central (Fresenius Kabi)	8g/L de aminoácidos + 127 g/L de glucose + 38g/L de lípidos + eletrólitos	Emulsão para perfusão por veia central	2200kcal	1970 ml	Tem validade de 24h após reconstituição à T° ambiente.

Em geral, as bolsas contêm os macronutrientes na dose diária recomendada para um adulto médio. Caso a quantidade de macronutrientes que um doente necessita varie devido à sua condição clínica, isso deve ser tido em conta na escolha da bolsa e do ritmo de perfusão. Estes parâmetros podem ser ajustados pelos médicos em conjunto com os farmacêuticos e os nutricionistas.

Os vários componentes das misturas podem interagir e por isso só devem ser misturados próximo do momento da administração pela ordem sugerida pelos fabricantes. Do mesmo modo, só se aditivam as bolsas com os componentes e quantidades máximas autorizadas pelos fabricantes.

No sistema informático usado nos SFH, os farmacêuticos têm acesso às bolsas e aditivos prescritos, com informação sobre o doente, componentes e vias de administração. É seu papel preencher informações como o lote e validade das bolsas e aditivos usados. Caso o médico não prescreva um ritmo de perfusão específico, este deve ser calculado através da divisão do volume total da bolsa pelo tempo de perfusão. Após preenchimento deste formulário, são impressas as folhas de preparação que servem de orientação à produção de bolsas nutritivas e contém: identificação do doente, serviço clínico e médico requisitante; data de administração; nº sequencial que identifica a preparação; designação, quantidade, lote e prazo de validade da bolsa e dos aditivos; data, hora e tempo de preparação; prazo de utilização e condições de conservação; resultado dos ensaios de verificação; identificação do farmacêutico que manipula e valida. A partir daqui reúnem-se as bolsas *standard*, aditivos e soluções de reconstituição necessárias à preparação, desinfetam-se e colocam-se na janela de dupla porta da sala de preparação.

A preparação das misturas de nutrição parentérica é feita no sistema modular, com todos os cuidados descritos anteriormente para os preparados estéreis. A grande diferença deste sistema modular relativamente ao de preparação de citotóxicos é a pressão, que é positiva

em ambas as salas, e a utilização da câmara de fluxo de ar laminar horizontal (CFALH). A CFALH (modelo *Nuair* NU-201-330E) é adequada para garantir a proteção microbiológica do produto, através do fluxo de ar horizontal que garante uma pressão positiva na zona de trabalho.

Sempre que entrei no sistema modular de salas limpa, utilizei a farda hospitalar lavada que me foi fornecida. Já na pré-sala, equipava-me com os cuidados anteriormente descritos para os antineoplásicos, mas neste caso utilizava máscara cirúrgica, bata e luvas comuns (esterilizadas e descartáveis). Antes de iniciar a manipulação desinfetava a superfície, as paredes da câmara e as luvas com álcool isopropílico estéril a 70% e deixava secar. Dentro da CFALH, procedia à reconstituição e aditivação das bolsas com técnica assética e ia descartando o material cortante e perfurante para o contentor amarelo. A cada passo de mistura e adição dos componentes, verificava se ocorrera formação de precipitados, partículas em suspensão ou separação de fases. Se tudo se apresentasse em conformidade com o descrito pelo fornecedor, colocava finalmente as bolsas prontas a administrar no *transfer* de dupla porta. No final, descartava o equipamento de proteção individual nos sacos pretos da pré-sala e a farda era enviada para a lavandaria.

Já no exterior da sala limpa, colocávamos as bolsas em sacos protetores da luz devidamente rotulados, deixando-a descoberto o acesso à porta de infusão. O rótulo, impresso aquando da impressão da ficha de preparação, continha identificação do serviço, médico e doente; data de administração; ritmo de perfusão; composição qualitativa e quantitativa; volume da preparação; administração por veia central ou periférica; data/hora de preparação e validade; condições de conservação e rubrica do operador. Nesta fase, um segundo farmacêutico verificava a conformidade das bolsas com as especificações e registava-o na ficha de preparação.

Após preparação e validação das bolsas, estas são colocadas nas câmaras frigoríficas até que os farmacêuticos responsáveis pela distribuição em dose individual diária em dose unitária as venham recolher e encaminhem para os serviços.

4.1.3 Preparações Extemporâneas Estéreis

Nas salas limpas com CFALH também podem ser preparados outros medicamentos estéreis. O que é mais comum no CHUCB é preparar colírios oftálmicos, no entanto não assisti a esta atividade durante o estágio e não a relatarei.

4.2 Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis [18, 19]

A preparação de formas farmacêuticas não estéreis (vulgos manipulados) é responsabilidade dos farmacêuticos e dos TSDTs do sector de farmacotecnia e efetua-se no laboratório do

mesmo sector. Os manipulados só são dispensados mediante prescrição médica ou pedido de um serviço clínico/sector farmacêutico. Os pedidos de manipulados podem ser calendarizáveis - neste caso são solicitados à farmacotecnia pelo ambulatório ou pelos serviços clínicos com antecedência, e fazem parte do stock pré-definido. Podem também ser feitos pedidos urgentes - mediante requisição do sector de ambulatório na sequência de uma prescrição médica. Caso os serviços clínicos necessitem de preparações farmacêuticas para fins de diagnóstico ou uso em laboratório, devem requerê-los por via informática.

O farmacêutico do sector de farmacotecnia deve validar todas as prescrições de manipulados. Esta atividade deve ter em conta as dosagens prescritas, a compatibilidade entre matérias primas e a própria adequação do medicamento à condição de saúde.

Antes de iniciar a preparação verificam-se as condições de limpeza e disponibilidade de equipamentos, matérias primas, materiais de embalagem e documentação. As matérias primas estão arrumadas no laboratório por ordem alfabética e FEFO. Para evitar contaminações cruzadas, os materiais de laboratório estão em dois armários organizados consoante o fim a que se destine a preparação - uso externo ou interno. Quando se receciona material de embalagem, deve-se validar o respetivo boletim de análise e, no caso de ser material de vidro deve ser encaminhado para a esterilização antes de ser acondicionado [24].

Segundo as boas práticas de fabrico de medicamentos, é obrigatório existir para cada manipulado: os correspondentes boletins de análise de matérias-primas, registos de calibrações dos aparelhos de medida e ficha de preparação de cada medicamento manipulado. Geralmente, esta ficha é informaticamente gerada e contém informação da data de preparação; designação do medicamento e quantidade a preparar; identificação alfanumérica do lote (gerado consoante a data de preparação e número de manipulados preparados nessa data); fórmula com quantidade, lote, origem e boletim de análise das matérias-primas; equipamento e técnica de preparação a usar; ensaios de verificação; material de embalagem (lote e validade); modelo do rótulo, prazo de validade e condições de conservação; bibliografia e outras informações que se considerem relevantes.

Conforme o operador vai preparando o manipulado, deve preencher os passos da técnica que constam na ficha de preparação. Quando se efetuam pesagens de substâncias que se destinam a administração oral, estas devem ser supervisionadas por um farmacêutico. No caso da preparação ser de uso externo, a verificação é somente qualitativa.

No final da preparação, o operador faz os ensaios de verificação correspondentes: é obrigatório confrontar as características organolépticas de todas as preparações e o pH das formulações orais e otológicas com o descrito na bibliografia. O farmacêutico tem de validar

os parâmetros anteriormente descritos, e caso tudo esteja conforme, a preparação é aceite e embalada consoante o descrito na ficha de preparação.

O rótulo contém identificação dos SFH do CHUCB (contacto e nome da diretora técnica) e do serviço requisitante; forma farmacêutica, DCI, dosagem, composição e quantidade (em massa ou volume); data de preparação; condições de conservação; lote atribuído e precauções. De forma a destacar a via de administração, posologia, validade e identificação do doente a que se destina a preparação, estes parâmetros devem ser coloridos no rótulo. Se for para uso externo, esta informação deve ser apresentada sobre fundo vermelho. Pode ainda ser acrescentado ao rótulo algum pictograma referente à toxicidade ou que alerta para embalagens semelhantes, se se considerar relevante.

4.3 Reembalagem [31]

A reembalagem nos SFH do CHUCB aplica-se a medicamentos orais sólidos para distribuição em dose individual diária ou em regime de ambulatório, que não existam comercializados nas doses prescritas ou que sejam fornecidos pela indústria em embalagens multidoses. Os medicamentos são elegíveis para este procedimento dependendo das suas características físico-químicas, farmacocinéticas e da máquina utilizada para reembalar.

Os equipamentos de reembalagem encontram-se em sala própria dividida em área de fracionamento/desblisteramento, área de reembalagem não conferidos e conferidos.

A reembalagem é efetuada pelos TSDTs e validada pelo farmacêutico afeto ao sector de farmacotecnia. Caso se pretendam reembalar comprimidos fotossensíveis (inteiros ou divididos) e cápsulas ou comprimidos citotóxicos (inteiros) pode-se utilizar a máquina semi-automática de reembalagem (MSAR). Já a máquina automática de reembalagem (FDS®) só se adequa a comprimidos inteiros ou fracionados e cápsulas inteiras, não fotossensíveis, nem citotóxicas.

Em qualquer uma das máquinas, deve-se proceder à limpeza e secagem das cassetes onde se colocam as formas farmacêuticas sólidas. Posteriormente, tem de se desblisterar os medicamentos em causa, manualmente ou com recurso à *Sepha Press Out*®. Se for necessário fraccionar os comprimidos para ajustar as doses a reembalar na MSAR, este procedimento deve ser feito com bisturi (substituído sempre que se muda de substância ativa).

Na MSAR, procede-se à reembalagem de um medicamento de cada vez. No final, o lote recém-criado fica de quarentena na área de reembalagem não conferidos, até ser validado pelo farmacêutico. Esta validação inclui a confrontação da DCI, dosagem, lote e validade impressa na cartonagem com os dados que constam no rótulo. Este registo é depois arquivado no sector de farmacotecnia. Os medicamentos saem reembalados e rotulados com DCI, dosagem, validade, lote (que codifica o lote original, data e nº de lotes do dia da

reembalagem), laboratório produtor, identificação do hospital e unidades dispensadas ($\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{4}$).

Na FDS® há várias cassetes de carregamento e cada uma corresponde a um medicamento, dosagem e laboratório definidos pelo fabricante. Quando a própria máquina deteta uma casete vazia, sugere o seu carregamento. É necessário inserir manualmente no software: o lote, a validade e a quantidade de medicamento carregado. Automaticamente, o sistema atribui uma validade de 6 meses às formas reembaladas, exceto se a validade original introduzida já for inferior a esse período. Este equipamento permite obter “mangas” de substâncias ativas reembaladas que sejam fornecidas pela indústria em embalagem multidoso ou obter uma “manga” das formas farmacêuticas sólidas necessárias para um determinado serviço, divididas por doente. Todas as unidades saem do equipamento reembaladas e rotuladas com: SFH do CHUCB, DCI, dosagem, forma farmacêutica, lote, data de reembalagem e validade, laboratório produtor e código de barras. O TSDT pode ainda acrescentar ao rótulo, um pictograma colorido que alerta para o tipo de fração reembalada ($\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{4}$). O controlo da reembalagem é feito pelo farmacêutico, através da confrontação do relatório diário do enchimento de cassetes com as cartonagens dos respetivos medicamentos - esta foi a tarefa que desempenhei no âmbito da reembalagem. O TSDT que reembala é responsável por controlar diariamente as mangas com unidades reembaladas que saem da FDS, por serviço e reportar eventuais não conformidades.

5 - Informação e Atividades de Farmácia Clínica

O Farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, assume um papel importante como fonte de informação científica no contexto hospitalar. Durante o estágio no CHUCB, assisti várias vezes à cedência de informação por telefone a outros profissionais de saúde, quer sobre medicamentos em geral como aplicado a casos clínicos concretos.

Sempre que um esclarecimento é prestado por um farmacêutico, e se considera que este pode ser relevante em situações futuras, é boa prática registá-lo na base de dados criada para esse efeito. Esta base de dados é um ficheiro do *Microsoft Access* em que é possível consultar as informações cedidas por medicamento, por pergunta e por resposta. Cada registo deve conter o medicamento em questão, identificação do serviço e da classe profissional de onde surgiu a questão, a própria pergunta colocada, a resposta fornecida pelos SFH, a bibliografia consultada, o tempo de resposta e identificação do(s) farmacêutico(s) que responderam [33].

Do mesmo modo, todas as intervenções dos farmacêuticos nos perfis farmacoterapêuticos dos doentes são também registadas no *Microsoft Access*. Geralmente o farmacêutico intervêm

quando deteta algum pormenor a melhorar durante a validação da prescrição - regista-se então o medicamento em causa, a situação que levou à intervenção (ajuste de dose, mudança de via de administração, posologia, forma farmacêutica, ...), o nome do médico prescriptor e se a proposta foi aceite. No caso de esta ter sido aceite, também se estima o benefício em termos de qualidade e fármaco-economia que a intervenção gerou. Durante o meu estágio tive oportunidade de colaborar nestas atividades e de proceder ao seu registo.

Para além disso, os farmacêuticos do CHUCB têm outras estratégias para diminuir erros e esclarecer dúvidas frequentes aos profissionais de saúde e utentes como:

- Preparação de informação verbal e escrita transmitida aos utentes em contexto da dispensa de medicamentos em ambulatório (pictogramas, folhetos informativos, ...);
- Ações de formação para o pessoal clínico;
- Esquemas para consulta rápida de certas informações: por exemplo, durante o meu estágio procedi à atualização de tabelas informativas relativas às insulinas que podem ser prescritas no hospital; medicamentos armazenados entre 2° e 8°C que não necessitam de refrigeração após abertura; informação da localização e stock de todos os medicamentos a nível dos vários serviços clínicos, para o enfermeiro consultar em caso de necessitar de o solicitar a outro serviço durante o período noturno.

5.1 Farmacovigilância [34]

A monitorização de reações adversas a medicamentos (RAM) tem grande importância na área de farmácia clínica pois contribui para a melhoria da eficiência e segurança da terapêutica medicamentosa, não só do doente afetado, como de futuros doentes a receber igual tratamento.

Apesar da notificação ao sistema nacional de farmacovigilância já poder ser feita eletronicamente no portal RAM do INFARMED, no CHUCB esta faz-se com recurso ao impresso em papel. Qualquer RAM ocorrida na instituição pode ser notificada pelo profissional de saúde que a detete, e deve ficar registada nesse impresso próprio a enviar ao INFARMED e num duplicado entregue à CFT.

No CHUCB, cada sector tem responsabilidades na área da farmacovigilância sobre os fármacos que dispensa. Geralmente é tida maior atenção sobre os medicamentos sujeitos a monitorização adicional. Atualmente, o sector de dose unitária monitoriza a associação de Sacubitril com Valsartan, Edoxabano, Idarucizumab, Vedolizumab, Infliximab, Filgastrim e Valproato. O sector de ambulatório monitoriza os antineoplásicos: Afatinib, Aletinib, Adalimumab, Palbociclib, Ibrutinib e Ocrelizumab. No sector de farmacotecnia monitoriza-se Vinflunina, Trastuzumab, Pembrolizumab e Nivolumab. Esta monitorização é feita através de farmacovigilância ativa. Isto é, os farmacêuticos dirigem-se a todos os utentes ou serviços que utilizaram estes medicamentos, com um impresso próprio do CHUCB onde se regista os dados

do doente, o seu perfil farmacoterapêutico e diagnóstico e se descreve a ocorrência de efeitos adversos, a data do evento, a gravidade dos sintomas e qual a relação causal que se prevê entre a toma e o aparecimento dos efeitos. Em caso de presença de RAM registam-se as medidas tomadas, se o medicamento foi suspenso ou reintroduzido, se a situação já havia ocorrido, se houve melhoria após suspensão do medicamento e se há suspeita de interação medicamentosa. Também se devem registar dados sobre a medicação usada concomitantemente, se existir. Estes impressos ficam arquivados e, caso se registre um aumento da frequência ou gravidade de um sintoma descrito no RCM ou um novo sintoma, o evento é notificado ao INFARMED.

O mesmo se aplica aos medicamentos com AUE, que apesar de não serem comercializados em Portugal, são vigiados pelo INFARMED.

5.2 Farmacocinética Clínica: monitorização de fármacos na prática clínica [34, 35]

O sector de farmacocinética clínica do CHUCB monitoriza as concentrações séricas de Amicacina, Digoxina, Gentamicina e Vancomicina sempre que este serviço é solicitado pelo médico ou sugerido pelo próprio farmacêutico que receciona a prescrição.

O processo de monitorização inicia-se com a recolha de dados do doente e a sua introdução no sistema informático: idade, dados antropométricos, história farmacoterapêutica, informação clínica relevante, concentrações séricas VS tempo (determinadas pelo laboratório de patologia clínica) e creatinina sérica ou outros parâmetros laboratoriais.

Os dados do doseamento sérico são analisados quantitativamente no programa *Abbottbase PC System*, e qualitativamente, em relação à patologia, margem terapêutica e resposta ao tratamento. O farmacêutico deve seguir o doente diariamente e sugerir os ajustes do esquema posológico que considere necessários.

5.3 Acompanhamento da visita médica e atividades farmacêuticas na enfermaria

Em cada um dos dias úteis, os farmacêuticos do sector da dose unitária participam na visita médica a um serviço clínico. Durante a minha permanência neste sector, pude participar em três visitas e verificar a proatividade dos profissionais de saúde envolvidos. Os serviços clínicos abrangidos pela visita farmacêutica atualmente são Gastrenterologia, Unidade de AVC, Medicinas e Cirurgias, por solicitação dos diretores clínicos. Nestas visitas, a situação clínica do doente é normalmente apresentada e debatida entre médicos, farmacêuticos, enfermeiros, assistentes sociais e fisioterapeutas.

Durante estas visitas, os farmacêuticos alertam os outros profissionais de saúde sobre situações que detetem durante a validação das prescrições. É comum alertar para a necessidade de alterar a duração da terapia antimicrobiana ou de transitar da via injetável para a oral, com base nos resultados das análises clínicas.

Também participei em idas à enfermaria no âmbito da recolha de informação de farmacovigilância ativa e da entrega de informação escrita elaborada pelos SFH após solicitação por outros profissionais de saúde (por exemplo quanto à adequação de certas formas farmacêuticas à administração por sonda naso-gástrica).

5.4 Gestão do Risco

A gestão do risco do medicamento é uma preocupação em todos os sectores dos SFH, que têm em prática diversos procedimentos acreditados por entidades externas para garantir a minimização de danos a todos os que lidem com medicamentos.

Como exemplo de boas práticas observadas no CHUCB a este respeito temos:

- rótulos especiais para os medicamentos LASA (*look-alike, sound-alike*), com o intuito de impedir a sua troca;
- alertas nas prateleiras e gavetas onde estão armazenados medicamentos potencialmente perigosos, com embalagens idênticas ou com dosagens diferentes;
- identificação dos medicamentos com etiquetas informativas como “dose parcial” e “guardar no frigorífico” sempre que se adeque;
- sinalética colada nas cassetes de dose unitária que alerta para a existência de doentes com “nomes idênticos” e, no caso da medicação se destinar a todo o fim-de-semana, que identifica as gavetas que se destinam a cada um dos dias;
- segregação de citotóxicos, inflamáveis e eletrólitos: estes encontram-se armazenados em condições próprias e que alertam os operadores para a sua perigosidade;
- movimentação por lote de alguns medicamentos selecionados;
- separação dos medicamentos reembalados conferidos e não conferidos;
- dupla confirmação das informações transmitidas por via verbal;
- registo eletrónico de não conformidades nas diferentes áreas.

6 - Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos [41]

Os farmacêuticos do CHUCB estão atualmente envolvidos em cerca de 8 ensaios clínicos nas áreas de cardiologia, diabetes, hemoterapia e ginecologia. As atividades que desenvolvem neste sector têm o objetivo de controlar o circuito dos medicamentos experimentais, nomeadamente as condições da sua receção, conservação, dispensa e devolução.

Estas atividades têm especificações consoante os medicamentos envolvidos, as condições impostas pelo responsável do ensaio e a legislação que vigora no espaço europeu a este respeito, nomeadamente em termos éticos [42]. Antes de se iniciar o ensaio clínico, o promotor deve proceder à avaliação das condições do hospital e da sua adequação ao estudo. Se o hospital for escolhido como centro de estudo, deve ocorrer uma reunião entre todos os envolvidos: representantes da indústria ou universidade responsável pelo estudo (promotor), monitor, investigador e os farmacêuticos do hospital onde se efetuará o ensaio. No CHUCB está ainda presente uma empresa de consultoria para a investigação clínica - a *BlueClinical*, que auxilia os farmacêuticos e médicos nas suas tarefas deste âmbito.

É boa prática dos SFH do CHUCB manterem um registo de todos os ensaios em curso na instituição, que facilite a consulta das particularidades do estudo acordadas na reunião anteriormente referida. Esse arquivo deve ser mantido até 20 anos depois do fim do ensaio.

As tarefas dos farmacêuticos na receção dos medicamentos experimentais incluem a conferência da encomenda com o guia de remessa e a verificação das condições de chegada das amostras, nomeadamente pela leitura do *data logger* que monitorizou a T° durante o transporte e o envio destes dados ao monitor/promotor.

O acondicionamento das amostras é feito em armazém separado do que contém os restantes produtos dispensados pelos SFH, em armário ou frigorífico consoante as condições de conservação exigidas. O stock destes medicamentos não está incluído no SGICM, e por isso tem de ser monitorizado por outros métodos (conferência mensal de existências e confrontação com o registo em *Microsoft Excel*).

Geralmente a dispensa é feita ao colaborador da *BlueClinical* no CHUCB, que entrega a medicação ao doente/participante. Se o medicamento ou o placebo não chegarem a ser administrados, devem ser devolvidos aos SFH. Os “desperdícios” recolhidos ficam armazenados em armário próprio do sector até serem encaminhados para o laboratório/fornecedor para destruição. Se se tratarem de fármacos citotóxicos, estes devem ser destruídos adequadamente nos próprios SFH. Esta recolha permite que o responsável pelo ensaio clínico monitorize dados importantes como a *compliance* durante o ensaio.

7 - Comissões técnicas

O farmacêutico hospitalar pode participar nas quatro comissões técnicas de existência obrigatória num hospital. Sendo que na Comissão de Controlo de Infecção, Comissão de Ética para a Saúde e Comissão de Farmácia e Terapêutica a sua presença é obrigatória, mas na Comissão de Qualidade e Segurança do Doente pode ou não estar presente.

No CHUCB, os farmacêuticos estão envolvidos nas três comissões anteriormente referidas. Para além dessas comissões, também exercem funções neste hospital: a Comissão de Enfermagem, a Comissão de Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica e a Comissão Técnica de Certificação da Interrupção Voluntária da Gravidez. Cada uma das comissões técnicas do CHUCB tem competências, funções e profissionais de saúde específicos envolvidos, que serão descritos de seguida.

A Comissão de Controlo de Infecção desenvolve atividades no âmbito da prevenção, deteção e controlo da propagação de infeções a nível hospitalar. Em 2013, esta comissão fundiu-se com a comissão de antibióticos e começou a ser denominada de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos, no âmbito da criação do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) [6]. É o Despacho n.º 15423/2013, de 26 de novembro que determina a composição multidisciplinar desta coordenação: médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros técnicos de saúde ligados à área de intervenção, que funcionam como elos de ligação com os serviços hospitalares. Tendo em conta as condições do CHUCB, também faz parte da coordenação um microbiologista e o coordenador do grupo é também membro da Comissão da área da Qualidade e Segurança e na Comissão de Farmácia e Terapêutica. O Dr. João Ribeiro dos SFH é membro da CCI. As principais funções da CCI passam pela “vigilância epidemiológica, a elaboração e a monitorização do cumprimento de normas e recomendações de boa prática e a formação dos profissionais na área das infeções hospitalares e do uso de antimicrobianos” [12].

A Comissão de Ética é regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro. Esta comissão deve incluir entre cinco e onze membros, provenientes de áreas como a medicina, o direito, a filosofia/ética, a teologia, a enfermagem, a farmácia, e outras que se considerem adequadas. O farmacêutico Dr. Manuel Morgado é o presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHUCB. Da equipa, pelo menos 2 membros devem ser externos à instituição, sendo que todos são designados por deliberação do órgão máximo do hospital. O foco desta comissão é assegurar a dignidade e integridade humana no decorrer da prestação de cuidados de saúde ou da investigação clínica no hospital. A comissão pode atuar através da emissão de pareceres específicos para cada caso ou através de ações de formação em bioética para os profissionais de saúde da instituição [7].

A Comissão de Farmácia e Terapêutica das Administrações Regionais de Saúde tem o seu regulamento definido no Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março. O objetivo desta comissão é “propor, no âmbito das respetivas unidades de saúde, as orientações terapêuticas e a utilização mais eficiente dos medicamentos, no âmbito da política do medicamento, apoiadas em bases sólidas de farmacologia clínica e evidência da economia da saúde sobre custo-

efetividade, monitorizando a prescrição dos medicamentos, a sua utilização e garantindo a todos os utentes a equidade no acesso à terapêutica”, trabalhando em colaboração estreita com a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Esta comissão está então autorizada a propor adendas ao FNM com base nas necessidades terapêuticas específicas dos seus doentes e em critérios de fármaco-economia. A CFT do CHUCB é constituída em regime de paridade por 3 farmacêuticos (Dr^a. Olímpia Fonseca, Dr^a. Idalina Freire e Dr. João Ribeiro) e 3 médicos, nomeados pelo diretor clínico do hospital.

A Comissão de Qualidade e Segurança denomina-se no CHUCB de Comissão de Humanização e Qualidade de Serviços. Esta comissão é formada pelo Diretor Clínico, o Enfermeiro Diretor, o Gestor da Qualidade, um elemento da Comissão de Farmácia e Terapêutica, um elemento da Comissão de Controlo e Infeção Hospitalar e um elemento do Gabinete do Utente. Os objetivos passam pela formulação das políticas de humanização e qualidade orientadas para as dimensões da satisfação dos doentes, eficiência e otimização na utilização dos recursos disponíveis e satisfação dos seus colaboradores [8, 13].

8 - Conclusões

O estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB foi uma experiência muito enriquecedora no meu percurso académico. A integração no contexto hospitalar pôs à prova os meus conhecimentos sobre uma grande diversidade de especialidades médicas com as quais não havia contactado tão diretamente na farmácia de oficina. Este estágio também me permitiu presenciar uma outra perspetiva da relação dos farmacêuticos com outros profissionais de saúde, que verifiquei ser de grande proximidade e cooperação.

Durante as semanas em que permaneci no Hospital Pêro da Covilhã, percebi que o farmacêutico hospitalar desempenha diversas tarefas essenciais para a sustentabilidade do SNS sem nunca negligenciar a segurança dos doentes. O foco na segurança transparece quer nas atividades de validação das prescrições farmacológicas como naquelas que garantem as corretas condições de acondicionamento, manipulação e utilização dos produtos de saúde.

Agradeço a todos os membros da equipa dos SFH do CHUCB pela disponibilidade que sempre demonstraram em me receber, ensinar e integrar.

9 - Bibliografia

1. Manual da Farmácia Hospitalar, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde, março 2005. ISBN: 972-8425-63-5.
2. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, 1999. ISBN: 972-96555-2-9.
3. Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro. Diário da República n.º 261/2001, Série I-A de 2001-11-10. Ministério da Saúde, 2001.
4. Despacho n.º 1729/2017. Diário da República n.º 39/2017, Série II de 2017-02-23. Ministério da Saúde, 2017.
5. Despacho n.º 2325/2017. Diário da República n.º 55/2017, Série II de 2017-03-17. Ministério da Saúde, 2017.
6. Despacho n.º 15423/2013. Diário da República n.º 229/2013, Série II de 2013-11-26. Ministério da Saúde - Gabinete do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, 2013.
7. Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro. Diário da República n.º 198/2018, Série I de 2018-10-15. Ministério da saúde, 2018.
8. <http://www.chcbeira.pt/?cix=594&ixf=seccao&lang=1> - COMISSÃO DE HUMANIZAÇÃO E QUALIDADE DE SERVIÇOS, consultado a 17/4/2019.
9. Decreto Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. Ministério da Saúde, 2006.
10. Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março de 2007. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED I.P., 2007.
11. <http://www.base.gov.pt/Base/pt/PerguntasFrequentes> - PERGUNTAS FREQUENTES: 2. Os procedimentos pré-contratuais: Conceitos e características, consultado a 12/5/2019.
12. Despacho n.º 18052/2007. Diário da República n.º 156/2007, Série II de 2007-08-14. Ministério da Saúde e Direção-Geral da Saúde, 2007.
13. Despacho n.º 3635/2013. Diário da República n.º 47/2013, Série II de 2013-03-07. Ministério da Saúde e Gabinete do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, 2013.
14. Procedimento operativo CHUCB.PO.FARM.02, 10ª edição - Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos. Procedimentos Operativos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, março de 2019.
15. Manual de Preparação de Citotóxicos. Conselho Do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, novembro de 2013.
16. Procedimento operativo CHUCB.PO.FARM.05, 9ª edição - Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica nos serviços farmacêuticos. Procedimentos Operativos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, março de 2019.

17. Manual de Nutrição Artificial. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, 1999.
18. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02. Ministério da Saúde, 2004.
19. Procedimento operativo CHUCB.PO.FARM.12, 9ª edição - Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas não estéreis. Procedimentos Operativos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, junho de 2018.
20. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.03, 4ª edição - Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos. Procedimentos Operativos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, agosto de 2017.
21. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.27, 1ª edição - Aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde. Procedimentos Internos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, novembro de 2016.
22. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.10, 3ª edição - Conferência de medicamentos/outras produtos de saúde entrados nos serviços farmacêuticos. Procedimentos Internos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, fevereiro de 2017.
23. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.04, 5ª edição - Normas para a receção e armazenamento de matérias-primas e material de embalagem. Procedimentos Operativos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, agosto de 2016.
24. Procedimento interno CHCB.PO.FARM.32, 3ª edição - Rotulagem de medicamentos. Procedimentos Internos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, março de 2017.
25. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.19, 4ª edição - Normas para a receção e armazenamento de substâncias inflamáveis. Procedimentos Operativos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, janeiro de 2019.
26. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.15, 1ª edição - Gestão de gases medicinais. Procedimentos Operativos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, maio de 2017.
27. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.11, 2ª edição - Controlo de stocks e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos. Procedimentos Internos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, fevereiro de 2017.
28. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.29, 1ª edição - Distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos. Procedimentos Internos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, novembro de 2016.

29. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.08, 4ª edição - Armazenamento e Distribuição. Procedimentos Operativos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, novembro de 2017.
30. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.28, 2ª edição - Distribuição semi-automática (PYXIS®). Procedimentos Internos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, novembro de 2017.
31. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.01, 7ª edição - Normas para a reembalagem de medicamentos orais sólidos. Procedimentos Operativos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, março de 2017.
32. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.08, 4ª edição - Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos. Procedimentos Internos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, março de 2018.
33. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.06, 1ª edição - Processo de informação de medicamentos. Procedimentos Internos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, setembro de 2016.
34. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.31, 2ª edição - Farmacovigilância e Farmácia Clínica. Procedimentos Internos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, dezembro de 2016.
35. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.30, 1ª edição - Processo de Farmacocinética. Procedimentos Internos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, setembro de 2016.
36. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.04, 5ª edição - Dispensa de medicamentos em ambulatório. Procedimentos Internos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, fevereiro de 2017.
37. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.05, 1ª edição - Circuito de medicamentos hemoderivados. Procedimentos Internos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, setembro de 2016.
38. Despacho conjunto dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde n.º 1051/2000, de 14 de setembro - Libertação dos lotes de produtos derivados do plasma humano. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED I.P., 2000.
39. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.26, 3ª edição - Circuito de estupefacientes e psicotrópicos. Procedimentos Internos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, março de 2017.
40. Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Diário da República, 2.ª Série, n.º 216, de 18 de setembro de 1998. Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED I.P., 1998.
41. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.33, 4ª edição - Processo de ensaios clínicos. Procedimentos Internos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, novembro de 2018.
42. Decreto-Lei n.º 102/2007, de 2 de abril. Diário da República n.º 65/2007, Série I de 2007-04-02. Ministério da Saúde, 2007.

Efeitos da metformina a nível vascular

43. Portaria nº195-D/2015, de 30 de junho. Diário da República n.º 125/2015, 1º Suplemento, Série I de 2015-06-30. Ministério da Saúde, 2015.
44. Portaria nº48/2016, de 22 de março. Diário da República n.º 57/2016, Série I de 2016-03-22. Ministério da Saúde, 2016.

Anexos

Anexo I - Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do CHUCB

20x de 2018
30.07.2018

IMPRESSO
Parecer da Comissão de Ética para a Saúde

Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE Código: CHCB.IMP.COMET.01 Edição: 5 Revisão: 0

Parecer nº 24/2018	Data: 2018.07.18
Assunto: Estudo nº 33/2018 - "Efeito dos disruptores endócrinos na artéria umbilical humana"	

Membros da CES do CHCB:

Prof. Doutor Manuel Passos Morgado
(Presidente, Farmacêutico)

Dra. Ana Paula Torgal Carreira
(Vice-Presidente, Assistente Social)

Dr. Luís Manuel Ribeiro
(Médico)

Enfa. Maria Gabriela Ramalinho
(Enfermeira)

Dra. Maria Teresa Bordalo Santos
(Psicóloga)

Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro
(Jurista)

Dr. António Luciano Costa
(Teólogo)

Ex.ma Senhora
Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

A Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Cova da Beira, em reunião realizada em 2018.07.18, deliberou emitir parecer relativamente à realização do Estudo nº 33/2018 – “Efeito dos disruptores endócrinos na artéria umbilical humana”.

Membros da CES do CHCB presentes:

Prof. Doutor Manuel Passos Morgado
Dra. Ana Paula Torgal Carreira
Enfa. Maria Gabriela Ramalinho
Dra. Maria Teresa Bordalo Santos

Parecer:

Apreciados os esclarecimentos adicionais prestados pela investigadora, decidiu esta comissão por unanimidade dos votantes emitir parecer favorável à realização do estudo proposto, sem prejuízo de eventuais procedimentos por parte do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) ou do Encarregado de Proteção de Dados (EPD), no âmbito do cumprimento do previsto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) e/ou noutra legislação aplicável quanto a acesso e tratamento de dados sensíveis.

O Presidente da CES do CHCB


(Prof. Doutor Manuel Passos Morgado)



Efeitos da metformina a nível vascular

Anexo II - Publicação na Revista Portuguesa de Diabetes na sequência do 15º Congresso Português de Diabetologia



REVISTA PORTUGUESA
DE **DIABETES**

Volume 14 - Número 1 - Março 2019 - Suplemento

15^o CONGRESSO PORTUGUÊS DE *Diabetes*
08 a 10 MARÇO 2019

Presidente do Congresso
João Filipe Raposo

Presidente SPD
Rui Duarte

Vilamoura
Centro de congressos
Tivoli Marina

Organização
Sociedade Portuguesa de Diabetologia

Secretariado
eurocongressos
T. +351 211 147 173
E. info@eurocongressos.pt

Informações, consulta de Programa Científico e submissão de Resumos em:
www.diabetologia2019.com

ACESSO ONLINE:
www.revportdiabetes.com

Comunicações e Posters

P123

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NA DIABETES TIPO 2: PAPEL DO TECIDO ADIPOSEO PERIVASCULARSena C. M.¹, Henriques J.², Azul L.², Leandro A.², Seíça R.³

1 - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Fisiologia, Coimbra
 2 - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Investigador, Coimbra
 3 - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Médico, Coimbra

Introdução: A disfunção endotelial caracteriza-se pela redução da vasodilatação dependente do endotélio associada a um aumento do stress oxidativo e do estado pro-inflamatório, pro-adesivo, pro-coagulante e proliferativo. O tecido adiposo perivascular (PVAT), que envolve grande parte dos vasos sanguíneos no organismo, tem vindo a revelar-se um importante contributo na homeostasia vascular.

Objetivos: O presente estudo teve como objetivo investigar a contribuição do PVAT na disfunção vascular em ratos diabéticos tipo 2 (Goto-Kakizaki) alimentados com dieta enriquecida em lípidos (HFD).

Métodos: A reatividade vascular foi realizada em ratos normais Wistar, ratos diabéticos tipo 2 (GK) e ratos GK alimentados com HFD e avaliada em artérias aorta, *ex vivo*, montadas na presença ou ausência de PVAT. O relaxamento dependente do endotélio em resposta a acetilcolina foi avaliado num miógrafo. Foi também avaliado o estresse oxidativo vascular através de imunofluorescência utilizando a sonda dihidroetídio (Molecular Probes).

Resultados: Os ratos GK e GKHFDF apresentaram uma marcada disfunção endotelial melhorada pelo antioxidante tempol o que sugere um aumento dos níveis de estresse oxidativo. Foi também registada uma marcada redução da biodisponibilidade de óxido nítrico. Além disso, os níveis de anião superóxido vascular e a produção de peroxinitrito apresentaram-se significativamente elevados na parede vascular de ratos diabéticos.

A presença de PVAT teve um efeito anti-contrátil em resposta à fenilefrina em ratos Wistar. Em ratos GK, os efeitos anti-contráteis do PVAT foram perdidos.

Conclusões: Estes resultados sugerem que este modelo de ratos com diabetes tipo 2 apresenta uma disfunção do tecido adiposo perivascular, estresse oxidativo e disfunção endotelial. Mais estudos são necessários para demonstrar uma relação causa-efeito entre este tecido e a disfunção vascular associada à diabetes *mellitus*.

Agradecimentos: PTDC/BIM-MET/4447/2014; POCI-01-0145-FEDER-016784

P124

EFEITOS DA METFORMINA COMO DISRUPTOR ENDÓCRINO AO NÍVEL VASCULARBaptista M.¹, Cairrão E.²

1 - Universidade da Beira Interior, Ciências Farmacêuticas, Covilhã
 2 - Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Endocrinologia, Covilhã

Introdução: A Metformina é um dos fármacos mais encontrados no ambiente, tendo-se verificado o seu efeito como disruptor endócrino (EDC) em certas espécies aquáticas. Os EDCs são químicos que mimetizam, bloqueiam ou interferem com hormonas no sistema endócrino. Apesar de não se assemelhar estruturalmente aos EDCs clássicos, parece que a Metformina tem efeitos neste sistema, assim como ao nível da contratilidade arterial e ao consequente despoletar de hipertensão em animais.

Objetivos: Analisar o efeito da Metformina como EDC a nível vascular, e se este efeito depende da presença do endotélio. Estudar a existência de diferenças na resposta contrátil da artéria umbilical humana e da aorta de rato.

Material e Métodos: Removeu-se a aorta de ratos adultos Wistar e extraíram-se as artérias umbilicais humanas (AHU) de cordões umbilicais provenientes de parto eutócico. Todos os procedimentos nas AHU foram aprovados pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB). Ambas as artérias foram isoladas, e em metade, o endotélio vascular foi mecanicamente removido. De seguida, colocaram-se num banho de órgãos.

Discussão: As aortas de rato foram contraídas com Noradrenalina 1 µmol/L e KCl 60 mmol/L e depois sujeitas a concentrações cumulativas de Metformina (de 10nM a 2mM). O relaxamento provocado pela Metformina só foi visível a partir da concentração de 1µM após contração com KCl. Nas contrações induzidas por Noradrenalina, este fármaco provocou relaxamento em concentrações de 10µM e 2mM. A presença do endotélio foi preponderante nas contrações induzidas por KCl. As AHU foram contraídas com Serotonina 1 µmol/L, KCl 60 mmol/L e Histamina 10 µmol/L e posteriormente sujeitas às mesmas concentrações de Metformina. Após contração com os três agentes contráteis, só se observou relaxamento significativo na maior concentração utilizada e a 0,1mM para a Histamina. A presença do endotélio não alterou as contrações induzidas por Serotonina e Histamina.

Conclusão: Verifica-se que a Metformina tem características de disruptor endócrino, pela resposta não-monotónica produzida. Na artéria aorta de rato verificou-se um maior relaxamento com o aumento das concentrações de Metformina e este efeito foi mais evidente na presença do endotélio. Na AHU, também ocorreram diferenças significativas no relaxamento com concentrações cumulativas de metformina, mas este efeito não pareceu ser dependente do endotélio para nenhum dos agentes contráteis.

Anexo III - Protocolos de medicamentos antineoplásicos preparados aquando do meu estágio no sector de farmacotecnia

Serviço	Diagnóstico	Protocolo	Periodicidade	Pré-medicação	Fármacos
Pneumologia	Carcinoma epidermóide do pulmão	Nivolumab	14 dias	-	Nivolumab IV (dose (mg) = 3 x peso do doente (kg))
		Carboplatina + Vinorelbina oral	21 dias	Dexametasona 10mg IV Ondansetron 8mg IV	Carboplatina 5 AUC IV Vinorelbina 60mg/m ² oral
		Pembrolizumab	21 dias	-	Pembrolizumab IV 200mg
	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Pemetrexedo	21 dias	Dexametasona 10mg IV Ondansetron 8mg IV	Pemetrexedo IV 500mg/m ²
		Pembrolizumab	21 dias	-	Pembrolizumab IV 200mg
		Vinorelbina oral (60mg/ m ²)	21 dias	-	Vinorelbina oral 60mg/m ²
	Carcinoma pulmonar de pequenas células	Carboplatina e Etoposido	21 dias	Dexametasona 10mg IV Ondansetron 8m IV Ranitidina 50mg IV Hidroxizina 25mg oral	Carboplatina IV 5 AUC Etoposido IV 100mg/m ²
Urologia	Tumor vesical papilar de alto grau não músculo-invasivo	Imuno BCG	7 dias	-	Bacilo Calmette-Guerin 1U (instilação intravesical)
	Neoplasia maligna da bexiga	Gemcitabina 1000mg/m ² + Cisplatina 70 mg/m ²	21 dias	Lorazepam 1mg SL Dexametasona 10mg IV Ondansetron 8mg IV Fosaprepitant 150mg IV Manitol 200mg/ml IV Sulfato de magnésio 10ml IV Cloreto de Potássio 10ml IV	Gemcitabina 1000mg/m ² IV Cisplatina 70 mg/m ² IV

Efeitos da metformina a nível vascular

		Topotecano 1,5mg/m ²	21 dias	Hidroxizina 50mg oral Ranitidina 50mg IV Dexametasona 10mg IV Ondansetron 8mg IV	Topotecano 1,5mg/m ² IV
	Neoplasia do urotélio metastizado	Pembrolizumab	21 dias	-	Pembrolizumab 200mg IV
	Neoplasia da bexiga	Vinflunina	21 dias	Dexametasona 10mg IV Metoclopramida 10mg IV	Vinflunina 320mg/m ²
	Gamapatia monoclonal de significado renal	CYBORD	28 dias	Dexametasona 50mg IV	Bortezomib 1,3mg/m ² SC Ciclofosfamida 300mg/m ² oral
Hematologia	Mieloma múltiplo	CYBORD	28 dias	Dexametasona 40mg oral	Bortezomib 1,3 mg/m ² SC Ciclofosfamida 300 mg/m ² oral
	Linfoma Não Hodgkin	R-CHOP	21 dias	Clemastina 2mg IV Paracetamol 1000mg IV Ondansetron 8mg IV Metilprednisolona 125mg IV Ranitidina 300mg oral Pós: Prednisolona 60mg/m ² oral	Rituximab 375mg/m ² IV Ciclofosfamida 750mg/m ² IV Vincristina 1,4 mg/m ² IV Doxorrubicina 50 mg/m ² IV
Quimioterapia	Neoplasia da mama	AC	21 dias	Lorazepam 1mg SL Ranitidina 50mg IV Ondansetron 8mg IV Pós: Dexametasona 20mg oral	Doxorrubicina 60mg/m ² IV Ciclofosfamida 600mg/m ² IV

Efeitos da metformina a nível vascular

		Trastuzumab SC	21 dias	Paracetamol 1000mg ORAL	Trastuzumab 600 mg SC
Neoplasia Colo- rectal		Gramont	14 dias	Lorazepam 1mg SL	Levofolinato dissódico 200mg/m ² IV
				Metoclopramida 10mg IV	Fluorouracilo 400mg/m ² (Bólus)
				Pós: Metoclopramida 10mg oral	Fluorouracilo 2400mg/m ² (Bomba perfusão)
		Xelox	21 dias	Lorazepam 1mg SL	Oxaliplatina 130mg/m ² IV
				Ranitidina 50mg IV	
		Ondansetron 8mg IV	Capecitabina 1000mg/m ² oral		
		Dexametasona 8mg IV			
		Pós: Dexametasona 8mg oral			
FOLFOX 6	14 dias	Lorazepam 1mg SL	Oxaliplatina 85mg/m ² IV		
		Ranitidina 50mg IV	Levofolinato dissódico 200mg/m ² IV		
		Ondansetron 8mg IV	Fluorouracilo 400mg/m ² (Bólus)		
		Dexametasona 8mg IV	Fluorouracilo 2400mg/m ² (Bomba perfusão)		
FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1mg SL	Irinotecano 180mg/m ² IV		
		Ranitidina 50mg IV	Levofolinato dissódico 200mg/m ² IV		
		Ondansetron 8mg IV	Fluorouracilo 400mg/m ² (Bólus)		
		Dexametasona 8mg IV	Fluorouracilo 2400mg/m ² (Bomba perfusão)		
		Atropina 0,3mg SC			

Efeitos da metformina a nível vascular

	Neoplasia do cólon metastizada	Bevacizumab + FOLFOX	14 dias	Lorazepam 1mg SL Ranitidina 50mg IV Ondansetron 8mg IV Dexametasona 8mg IV	Bevacizumab 5mg/kg IV Oxaliplatina 85 mg/m ² IV Levofolinato dissódico 200mg/m ² IV Fluorouracilo 2400mg/m ² IV (Fluorouracilo 400mg/m ² IV)
		Bevacizumab + DEGRAMONT	14 dias	Lorazepam 1mg SL Ranitidina 50mg IV Ondansetron 8mg IV Dexametasona 8mg IV	Bevacizumab 5mg/kg IV Levofolinato dissódico 200mg/m ² IV Fluorouracilo 2400mg/m ² IV Fluorouracilo 400mg/m ² IV
		Bevacizumab + FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1mg SL Ranitidina 50mg IV Ondansetron 8mg IV Dexametasona 8mg IV Atropina 0,3mg SC	Bevacizumab 300mg IV Irinotecano 180g/m ² IV Levofolinato dissódico 200mg/m ² IV Fluorouracilo 2400mg/m ² IV
Reumatologia	Artrite reumatóide	Metotrexato - Artrite reumatóide	7 dias	-	Metotrexato 25 ou 30mg SC
Neurologia	Doença de Pompe	Alglucosidade alfa	14 dias	-	Alglucosidase alfa 20mg/m ² IV