

# **Efeito do Diclofenac como disruptor endócrino na artéria umbilical humana**

## **Experiência profissionalizante na vertente de Investigação e Farmácia Comunitária**

**Ana Margarida Rosa Teixeira**

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

Orientador: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

**outubro de 2021**

## Efeito do diclofenac a nível vascular

## Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradecer à minha orientadora Professora Doutora Elisa Cairrão, por toda a ajuda e tempo dedicado em mim, por todo o apoio e força que me deu e por todas as horas passadas comigo no laboratório. Aprecio o seu profissionalismo e simpatia ao longo de todo o meu percurso académico. E estou certa, de que não podia ter escolhido melhor orientadora.

A todos os membros do laboratório, em especial à Margarida Lorigo por ter estado sempre presente e disponível sempre que necessitei.

Agradeço à equipa da Farmácia Moderna, por conseguirem tão bem conciliar todo o trabalho diário com a orientação do meu estágio, por todos os ensinamentos, dicas e confiança que em mim depositaram desde o primeiro dia. Agradeço a amabilidade, a dedicação e o espírito de equipa que sempre me transmitiram. Por proporcionarem um excelente estágio e fazerem de mim a profissional que sou hoje.

Agradeço aos meus amigos: aos de sempre, Catarina e Andreia, e aos que ganhei na Universidade, em especial, à Ana Raquel, à Bárbara, à Sara, ao Nicolae e ao Luís, pela constante amizade, por todo o apoio incansável, por todas as palavras de incentivo nos momentos mais críticos desta jornada, por todas as horas de estudo, e pelas noites que se tornaram dia. Ao Diogo, por nunca me ter abandonado e ter acreditado sempre em mim mesmo quando eu já não tinha forças para tal e por ser sempre o meu porto de abrigo. Não esquecer também todo o apoio dado pelas minhas afilhadas, Luana, Beatriz e Joana, sem elas não teria sido o mesmo, decididamente marcaram todo o meu percurso e tornaram-no melhor, desde o primeiro dia que as conheci, por todos os conselhos, bons e maus momentos, obrigada.

Por último, mas não menos importante, à minha família, que desde sempre instruíram em mim, a dedicação, a força de vontade e a persistência. Aos meus pais, por me apoiarem, e nunca me deixarem desistir. Sem vocês nada seria possível e por isso estarei eternamente grata. Às minhas irmãs, pelos bons exemplos que sempre me transmitiram.

A todos, o meu muito, muito obrigada, por todo o amor e por terem tornado isto uma realidade.

## Efeito do diclofenac a nível vascular

## Resumo

Esta dissertação encontra-se dividida em dois capítulos: o primeiro visa apresentar o trabalho de investigação realizado no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), o segundo é dedicado à experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária.

O Capítulo I baseia-se na investigação desenvolvida no CICS-UBI, sob orientação da Professora Doutora Elisa Cairrão durante o último ano.

Segundo a Sociedade Europeia de Endocrinologia, os disruptores endócrinos (DEs) são agentes químicos que mimetizam, bloqueiam ou interferem com os sistemas hormonais naturais e os seus efeitos na saúde podem perdurar para toda a vida e até ter consequências em gerações futuras. O Diclofenac é conhecido pelos seus efeitos como analgésico e anti-inflamatório, sendo usado largamente em diversas condições, tanto agudas como crónicas, e conseqüentemente é um dos fármacos mais encontrados no ambiente aquático, tendo-se verificado o seu efeito de disruptor endócrino em certas espécies de peixes.

O objetivo do presente estudo era avaliar o efeito do Diclofenac (DCF) como disruptor endócrino na artéria umbilical humana (AUH). Mediante a utilização de um banho de órgãos, onde foi estudada a resposta contrátil da artéria, perante a ação de diversos agentes contráteis. Posteriormente, aplicaram-se concentrações cumulativas de diclofenac e mediram-se as diferenças de tensão sobre as artérias através transdutores isométricos. Com a análise dos resultados, verificou-se um maior relaxamento das artérias com o aumento das concentrações de Diclofenac, sendo este efeito mais visível quando sujeitas ao agente contrátil histamina. Porém, são necessários mais estudos futuros para compreender o mecanismo exato deste agente na contratilidade vascular em humanos, em particular na população gravídica.

No capítulo II resume-se a experiência e aprendizagem obtida durante o estágio na Farmácia Moderna, no Tortosendo, entre 1 de março e 15 de julho de 2021, sob a orientação do Dr. Fernando Campos e supervisão da diretora técnica Dr<sup>a</sup>. Maria Octávia Vaz.

## **Palavras-chave**

Diclofenac; disruptor endócrino; artéria umbilical humana; tónus vascular; farmácia comunitária.

## **Abstract**

This dissertation is divided into two chapters: the first aims to present the research work carried out at the Health Sciences Research Centre of the University of Beira Interior (CICS-UBI), the second is dedicated to the professional experience in Community Pharmacy.

Chapter I is based on the research carried out at CICS-UBI, under the guidance of Professor Dr. Elisa Cairrão during the last year.

According to the European Society of Endocrinology, endocrine disruptors (EDs) are chemical agents that mimic, block or interfere with natural hormone systems and their effects on health can last a lifetime and even have consequences for future generations. Diclofenac is known for its effects as an analgesic and anti-inflammatory, and is widely used for a variety of conditions, both acute and chronic, and consequently is one of the most commonly found drugs in the aquatic environment and has been found to have EDC effects in certain fish species.

The aim of the present study was to evaluate the effect of Diclofenac (DCF) as an endocrine disruptor on human umbilical artery (AUH). By using an organ bath, the contractile response of the artery to the action of various contractile agents was studied. Subsequently, cumulative concentrations of diclofenac were applied and the differences in tension on the arteries were measured by isometric transducers. By analyzing the results, there was a greater relaxation of the arteries with increasing concentrations of Diclofenac, and this effect was most visible when subjected to the contractile agent histamine. However, more future studies are needed to understand the exact mechanism of this agent on vascular contractility in humans, particularly in the population with gestational hypertension.

Chapter II summarizes the experience and learning obtained during the internship at Farmácia Moderna, in Tortosendo, between March 1st and July 15th 2021, under the guidance of Dr. Fernando Campos and supervision of the technical director Dr. Maria Octávia Vaz.

## **Keywords**

Diclofenac;endocrine disruptor;human umbilical artery;vascular tone; community pharmacy.

# Índice

|  |    |
|--|----|
| Capítulo I- Efeitos do diclofenac a nível vascular.....                      | 1  |
| 1. Introdução .....  | 1  |
| 1.1. Disruptores endócrinos .....  | 1  |
| 1.2. Diclofenac .....  | 2  |
| 1.2.1. Propriedades Físico-Químicas.....                                     | 2  |
| 1.2.2. Propriedades Farmacodinâmicas.....                                    | 2  |
| 1.2.3. Propriedades Farmacocinéticas .....                                   | 3  |
| 1.2.4. Uso Terapêutico do Diclofenac.....                                    | 3  |
| 1.3. Efeito da Disrupção Endócrina do Diclofenac.....                        | 4  |
| 1.4. Artéria Umbilical Humana .....  | 5  |
| 1.4.1. Vasoconstrição .....  | 5  |
| 1.4.2. Vasodilatação .....   | 6  |
| 1.5. Regulação o tónus vascular.....   | 7  |
| 1.6. Tipo de células envolvidas na contratilidade vascular .....             | 8  |
| 2. Objetivos.....  | 9  |
| 3. Materiais e métodos .....   | 10 |
| 3.1. Banho de Orgãos.....  | 10 |
| 3.2. Isolamentos das Artérias e procedimento efetuado .....                  | 10 |
| 3.3. Fármacos.....   | 11 |
| 3.4. Soluções .....  | 12 |
| 3.5. Material.....   | 13 |
| 3.6. Análise Estatística.....  | 14 |
| 4. Resultados .....  | 14 |
| 4.1. Efeitos do Diclofenac nas artérias contraídas com 5-HT, His e KCl ..... | 14 |
| 5. Discussão .....   | 18 |
| 6. Conclusão .....   | 20 |
| 7. Referências Bibliográficas .....  | 21 |
| Capítulo II- Estágio em Farmácia Comunitária .....                           | 27 |
| 1. Introdução .....  | 27 |
| 2. Organização da farmácia .....   | 27 |
| 2.1. Localização.....  | 27 |
| 2.2. Horário de funcionamento .....  | 27 |
| 2.3. Instalações e Organização.....  | 28 |
| 2.4. Ferramentas de informática .....  | 31 |
| 2.5. Recursos Humanos.....   | 32 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 2.6.   | Programa Kaizen .....   | 33 |
| 3.     | Informação e Documentação Científica.....                                   | 34 |
| 4.     | Medicamentos e outros produtos de saúde .....                               | 35 |
| 5.     | Aprovisionamento e armazenamento.....                                       | 38 |
| 5.1.   | Contacto com os fornecedores .....  | 38 |
| 5.2.   | Receção de encomendas.....  | 40 |
| 5.3.   | Armazenamento .....   | 41 |
| 5.4.   | Controlo de Prazos de validade .....  | 41 |
| 5.5.   | Devoluções e Reclamações .....  | 42 |
| 5.6.   | Controlo de Temperatura e Humidade .....                                    | 43 |
| 6.     | Interação farmacêutico-médico-utente .....                                  | 43 |
| 6.1.   | Atendimento ao público .....  | 43 |
| 6.2.   | Farmacovigilância .....   | 45 |
| 6.3.   | Relações interprofissionais .....   | 46 |
| 6.4.   | Gestão de resíduos e responsabilidade ambiental .....                       | 46 |
| 7.     | Dispensa de medicamentos .....  | 47 |
| 7.1.   | Sujeitos a receita médica.....  | 49 |
| 7.2.   | Regimes de Comparticipação.....   | 51 |
| 7.3.   | Sujeitos a médica especial: Psicotrópicos e Estupefacientes .....           | 53 |
| 7.4.   | Não sujeitos a receita médica- Automedicação e Indicação Farmacêutica ..... | 54 |
| 7.5.   | Entrega em proximidade de medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar ... | 57 |
| 8.     | Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde .....                 | 57 |
| 8.1.   | Dermocosmética.....   | 57 |
| 8.2.   | Produtos para alimentação especial.....                                     | 59 |
| 8.2.1. | Produtos para fins medicinais específicos .....                             | 59 |
| 8.2.2. | Produtos dietéticos para alimentação infantil e de puericultura .....       | 60 |
| 8.2.3. | Produtos dietéticos de restrição calórica para redução de peso.....         | 61 |
| 8.3.   | Fitoterapia e nutracêuticos .....   | 61 |
| 8.4.   | Medicamentos de uso veterinário .....                                       | 62 |
| 8.5.   | Dispositivos médicos.....   | 63 |
| 9.     | Outros cuidados de saúde .....  | 64 |
| 10.    | Preparação de medicamentos .....  | 66 |
| 10.1.  | Medicamentos Manipulados .....  | 66 |
| 10.2.  | Preparações Extemporâneas .....   | 68 |
| 11.    | Contabilidade e Gestão- Conferência de receituário e faturação.....         | 69 |
| 12.    | Cartão Saúde das Farmácias Portuguesas .....                                | 70 |
| 13.    | Outras atividades .....   | 70 |
| 14.    | Panorama da Covid-19 e impacto na sociedade.....                            | 71 |

|     |                                  |    |
|-----|----------------------------------|----|
| 15. | Conclusão.....                   | 72 |
| 16. | Referências Bibliográficas ..... | 74 |

## Efeito do diclofenac a nível vascular

## Lista de Gráficos

|  |    |
|--|----|
| Gráfico I - Efeito vasorelaxante do diclofenac na artéria umbilical humana após<br>contração com serotonina (5-HT). . . . .            | 15 |
| Gráfico II - Efeito vasorelaxante do diclofenac na artéria umbilical humana após<br>contração com histamina (His). . . . .             | 16 |
| Gráfico III - Efeito vasorelaxante do diclofenac na artéria umbilical humana após<br>contração com cloreto de potássio (KCl ). . . . . | 17 |

## Efeito do diclofenac a nível vascular

## **Lista de Figuras**

|  |   |
|--|---|
| Figura I- Estrutura química do Diclofenac..... | 2 |
|--|---|

## Efeito do diclofenac a nível vascular

## Lista de Tabelas

|  |    |
|--|----|
| Tabela I – Composição da solução de PSS concentrada (meio para conservação do cordão umbilical).....           | 12 |
| Tabela II – Composição da solução de PSS diluída (meio para conservação do cordão umbilical).....              | 12 |
| Tabela III – Composição da Solução de Krebs Concentrado. ....  | 12 |
| Tabela IV – Composição da Solução de Krebs Diluído – solução para banho de órgãos. ....                        | 13 |
| Tabela V – Composição da Solução de Krebs Despolarizante – solução de Krebs contendo Cloreto de Potássio ..... | 13 |
| Tabela VI – Equipamento usado durante a realização do procedimento experimental. ....                          | 14 |

## Efeito do diclofenac a nível vascular

## Lista de Acrónimos

|                  |   |
|------------------|---|
| 5-HT             | Serotonina                                    |
| ACh              | Acetilcolina                                  |
| AChE             | Acetilcolinesterase                           |
| AIM              | Autorização de introdução no mercado          |
| AINES            | Anti-inflamatórios não esteróides             |
| ANF              | Associação Nacional de Farmácias              |
| ATC              | Anatomical Therapeutic Chemical               |
| AUC              | Área sob a curva                              |
| AUH              | Artéria Umbilical Humana                      |
| AVC              | Acidente Vascular Cerebral                    |
| BPF              | Boas Práticas Farmacêuticas                   |
| Ca <sup>2+</sup> | Cálcio  |
| cAMP             | Monofosfato cíclico de adenosina              |
| CEDIME           | Centro de Informação do Medicamento da ANF    |
| cGMP             | Monofosfato cíclico de guanosina              |
| CHUCB            | Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira |
| CML              | Células Musculares Lisas                      |
| COX              | Ciclooxigenase                                |
| DCF              | Diclofenac                                    |
| DCI              | Denominação Comum Internacional               |
| DCVs             | Doenças cardiovasculares                      |
| DEcs             | Disruptores endócrinos                        |
| DGAV             | Direção Geral de Alimentação e Veterinária    |
| DM               | Dispositivo Médico                            |
| EDCF             | Fator de contração derivado do endotélio      |
| EDHF             | Fator hiperpolarizante derivado do endotélio  |
| EPA              | Environmental Protection Agency               |
| FDA              | Food and Drug Administration                  |
| FEFO             | First expire first out                        |
| FGP              | Formulário Galénico Português                 |
| FMT              | Farmácia Moderna-Tortosendo                   |
| FP               | Farmacopeia portuguesa                        |
| GAP              | Gabinete de Atendimento Personalizado         |

## Efeito do diclofenac a nível vascular

|                |  |
|----------------|--|
| GC             | Guanilciclase  |
| His            | Histamina  |
| HTA            | Hipertensão arterial   |
| IMC            | Índice de massa corporal                                       |
| IVA            | Imposto sobre o valor acrescentado                             |
| K <sup>+</sup> | Potássio   |
| KCl            | Cloreto de potássio  |
| LH             | Hormona Luteinizante   |
| MEP            | Medicamento Estupefaciente e Psicotrópico                      |
| MNSRM          | Medicamento Não Sujeito a Receita Médica                       |
| MNSRM-EF       | Medicamento Não Sujeito a Receita Médica exclusivo de farmácia |
| MSRM           | Medicamento Sujeito a Receita Médica                           |
| MUV            | Medicamento de Uso Veterinário                                 |
| NOS            | Óxido nítrico sintetase  |
| OF             | Ordem dos Farmacêuticos  |
| OMS            | Organização Mundial de Saúde                                   |
| ON             | Óxido nítrico  |
| PA             | Pressão arterial   |
| PG             | Prostaglandina   |
| PIC            | Preço impresso na cartonagem                                   |
| PIM            | Preparação individualizada de medicamentos                     |
| PKG            | Proteína cinase G  |
| PLC            | Fosfolipase C  |
| PNV            | Plano Nacional de Vacinação                                    |
| PT             | Prontuário terapêutico   |
| PVF            | Preço de Venda à Farmácia                                      |
| PVP            | Preço de Venda ao Público                                      |
| RAM            | Reação adversa ao medicamento                                  |
| RPT            | Recetores de potencial transitório                             |
| SNS            | Serviço Nacional de Saúde                                      |
| VTG            | Vitelogelina   |

# Capítulo I- Efeitos do diclofenac a nível vascular

## 1. Introdução

### 1.1. Disruptores endócrinos

A Agência de Proteção Ambiental (EPA), define disruptores endócrinos (DEc) como agentes que interferem com a síntese, secreção, transporte, metabolismo, ligação, ação, e eliminação de hormonas naturais que estão presentes no corpo e que são responsáveis pela homeostase, reprodução e processo de desenvolvimento no ser humano. [1]

Os DEc mimetizam hormonas naturais, como os estrogénios ou androgénios, e também hormonas da tiroide, e bloqueiam a interação de hormonas naturais com o seu recetor por alterar o seu metabolismo in vivo. Estes atuam através de recetores nucleares, recetores esteróides não nucleares (por exemplo, recetores de membrana), recetores não esteróides (como o recetor de serotonina, recetor de dopamina e recetor de norepinefrina), vias enzimáticas envolvidas na biossíntese e/ ou metabolismo de esteróides, e outros mecanismos referentes aos sistemas endócrino e reprodutivo, bloqueando a ligação de hormonas endógenas. [2] [3]

Estes podem ter origem natural, provenientes de fontes animais ou vegetais, como estrogénios naturais e fitoestrogénios ou podem ser compostos químicos sintéticos, incluindo produtos farmacêuticos, alquilfenóis, ftalatos, DDT e outros pesticidas e plastificantes como o bisfenol A. Podem ser encontrados numa variedade de produtos, incluindo garrafas de plástico, metais, detergentes, alimentos, brinquedos, cosméticos e pesticidas [4][5].

Sendo o sistema endócrino responsável pela regulação do crescimento e da diferenciação durante a vida embrionária e fetal, alterações neste podem ter consequências e efeitos nefastos para a saúde. Por interferirem com o sistema endócrino, os DEc podem produzir efeitos adversos reprodutivos, neurológicos e imunológicos. Muitos dos efeitos relatados são causados por alterações nas vias de sinalização dos estrogénios, havendo evidência de que a exposição fetal a produtos químicos ambientais com ação estrogénica ou anti-androgénica pode perturbar o desenvolvimento do trato reprodutivo, a síntese de testosterona e a diferenciação

sexual, podendo conduzir à disfunção testicular e infertilidade em ambos os sexos [6] [7].

## 1.2. Diclofenac

### 1.2.1. Propriedades Físico-Químicas

O diclofenac (DCF) é um derivado do ácido fenilacético (2-(2-(2,6-diclorofenil)amino)), pertencente à família dos anti-inflamatórios não esteróides (AINES), com ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética. É um inibidor mais ativo da cicloxigenase-2 (COX-2) do que da cicloxigenase-1 (COX-1), ao contrário de outros AINES [8] [9]. O diclofenac é comercializado sob a forma de sal sódico, formulado com o intuito de se obter uma melhor absorção.

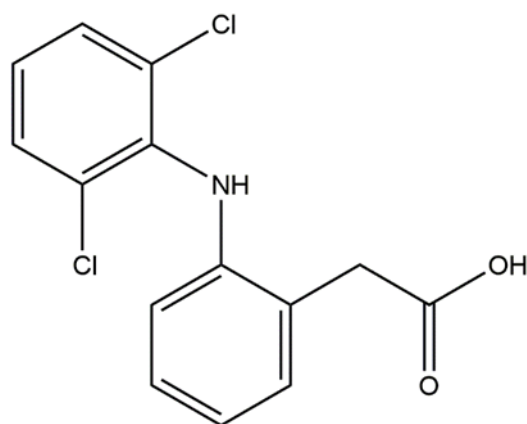


Figura I- Estrutura química do Diclofenac

### 1.2.2. Propriedades Farmacodinâmicas

O diclofenac, à semelhança da maioria dos AINES, inibe a síntese de prostaglandinas pró-inflamatórias e nociceptivas presentes no sangue e nos tecidos, pela inibição da cicloxigenase (COX). Este é um dos mais eficazes na inibição da produção de prostaglandina E2 (PGE2), sendo reportado ser 3 a 1000 vezes mais potente em comparação com outros AINES. A inibição da PGE2 está correlacionada com a concentração do fármaco no plasma [9].

Para além de inibir a produção de PGs, estudos evidenciaram que este fármaco reduz a produção de leucotrienos, pela inibição da via da lipoxigenase, e para além disso,

também inibe a fosfolipase A2 como efeito do seu mecanismo. Todas estas ações complementares poderão explicar a alta potência do diclofenac [8].

Geralmente a classe dos AINES são bem tolerados, no entanto segundo a Food and Drug Administration, existe um risco aumentado de efeitos graves no trato gastrointestinal (GI), incluindo hemorragia, ulceração e perfuração do estômago ou intestino [10]. Outros riscos englobam a ocorrência de eventos trombóticos, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) [11].

O diclofenac, também pode estar associado a complicações, como insuficiência renal e hepatotoxicidade, devido à inibição da COX-2 que afeta a formação de prostaglandinas e os níveis de transaminases [9].

Recentemente, diversos estudos têm sugerido que o diclofenac pode atuar como disruptor endócrino com interferência, na saúde cardiovascular [12].

### **1.2.3. Propriedades Farmacocinéticas**

Quanto ao perfil farmacocinético, o diclofenac é absorvido de forma rápida e completa quando administrado por via oral, após 1.5 a 2 horas. Liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas, nomeadamente à albumina. A área sob a curva (AUC) de concentração plasmática-tempo é proporcional à dose para doses orais entre 25 a 150 mg.

Embora apresente uma elevada biodisponibilidade, 90 %, uma pequena percentagem do fármaco sofre metabolismo de primeira passagem. É metabolizado pela CYP2C9 a 4-hidroxi diclofenac numa primeira fase e numa segunda fase a conjugados de glucorónio e metabolitos de sulfato, sendo excretados posteriormente na urina. [13]

### **1.2.4. Uso Terapêutico do Diclofenac**

Os AINEs são das classes farmacológicas mais utilizadas e prescritas no mundo, e sendo um grupo muito heterogêneo de fármacos, apresentam também diversas indicações terapêuticas.

Devido à ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética, o Diclofenac é considerado para o tratamento a curto prazo de cefaleias, e para terapias a longo prazo, como patologias inflamatórias crônicas, incluindo a osteoartrite e artrite reumatóide. [14]

### **1.3. Efeito da Disrupção Endócrina do Diclofenac**

Recentemente, o diclofenac foi considerado um dos poluentes aquáticos mais emergentes na União Europeia (UE), devido ao seu impacto negativo na biota aquática, especialmente nos peixes, tornando-se imperativo uma urgente avaliação do risco associado ao seu uso. É encontrado em águas superficiais à volta do globo, não sendo suficientemente removido nas redes de tratamento de águas. Como o seu consumo cresce progressivamente, a ocorrência no ambiente aquático também aumenta em conformidade. [15]

Estudos sugerem que o diclofenac, em concentrações ambientalmente relevantes (que variam entre 0,1 µg/L e 1 µg/L) até 100 vezes, afetam o eixo hipotálamo-hipófise pela redução de expressão de genes de hormonas pituitárias, como é o caso da hormona luteinizante (LH), responsável pelo envio do estímulo para a produção de testosterona. A interferência no padrão de expressão do gene interfere no desenvolvimento normal do sexo, sendo por isso considerado como um indicador do potencial de desregulação endócrina, posteriormente confirmado por descobertas que encontraram uma interferência com a síntese de esteróides sexuais devido à exposição a diclofenac em peixes *Cyprinus carpio*. [16]

Tendo em vista o potencial de produtos farmacêuticos interferirem na disrupção endócrina foi realizado um estudo com o objetivo de avaliar o efeito in vitro de fármacos, dentre os quais o diclofenac, em diferentes isoformas de CYP, algumas delas envolvidas no metabolismo de esteróides em peixes, nomeadamente em *Cyprinus carpio*. Entre essas CYPs, a CYP 17, também designada de C17,20-liase (CYP17), destacou-se entre as demais devido ao seu papel fundamental na conversão de 17α-hidroxiprogesterona para androstenediona em gónadas de peixes. O efeito in vitro do diclofenac (a uma concentração de 1mM), revelou uma inibição da CYP17 em 56 %. [17] Através de estudos in vivo, foi demonstrada a capacidade do diclofenac atuar como indutor da biossíntese da proteína do ovo vitelogenina (VTG), um marcador clássico da atividade estrogénica, em peixes *Oreochromis niloticus*. Neste mesmo estudo, também se verificou uma redução da expressão do gene de hormona luteinizante (LH) após 80 dias de exposição ao diclofenac [16].

Num estudo feito em peixe *Xenopus laevis*, analisou-se a exposição do diclofenac durante oito dias, constatando-se que afetava a fisiologia reprodutiva e conduzia a desequilíbrios nas hormonas sexuais verificando-se uma redução na relação androgénio/estrogénio e uma indução da biossíntese da VTG [18].

Estes resultados sugerem um potencial feedback negativo do DCF no eixo das gonadotropinas pituitárias devido a um mecanismo de ação estrogénico.

Um outro estudo foi realizado em fêmeas de *Mytilus galloprovincialis*, que foram expostas a DCF, durante 15 dias, tendo-se constatado um incremento da fosfatase alcalina, um produto da hidrólise alcalina de VTG e a estimulação da enzima acetilcolinesterase (AChE). Já em estudos prévios indicavam que a indução da ação da AChE se devia à ligação de isoflavonas (fitoesteroides) aos recetores de estrogénio. Estes resultados são sugestivos de uma ação de disrupção endócrina estrogénica [19].

## **1.4. Artéria Umbilical Humana**

A artéria umbilical humana (AUH) é uma excelente fonte de células musculares lisas (CML), responsáveis pelo tónus vascular, respondendo a vários estímulos hormonais e hemodinâmicos. A AUH é uma artéria muscular constituída por três túnicas: a íntima, a média e a adventícia. A túnica média é constituída pelas CML, apresentando elevada relevância, pois é o local onde ocorrem as contrações para o fecho das artérias umbilicais. Estas contrações são reguladas fisiologicamente pela libertação de substâncias vasoativas, como a serotonina (5-HT) e a histamina (His), e por alguns iões, como o cálcio ( $Ca^{2+}$ ) e o potássio ( $K^+$ ) [20].

Por outro lado, a vasodilatação é regulada pela síntese e libertação de substâncias vasodilatadoras como prostaglandinas, óxido nítrico (ON) e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) [21].

A AUH é facilmente obtida, a partir do cordão umbilical, que é constituído por duas artérias e uma veia, envolvido por tecido conjuntivo mucóide- a geleia de Wharton [22].

### **1.4.1. Vasoconstrição**

Geralmente, a regulação da contractilidade das CML depende da concentração intracelular de  $Ca^{2+}$ . Na AUH, a contração é inteiramente dependente da libertação de substâncias vasoativas como a serotonina (5-HT), a histamina (His), o tromboxano, a bradicinina, a endotelina e a prostaglandina  $F2\alpha$  ( $PGF2\alpha$ ) [20].

A 5-HT é uma monoamina biogénica que intervém na contratilidade do músculo liso através da ativação dos diferentes recetores (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>7</sub>).

Estudos revelaram que a contratilidade induzida pela 5-HT envolvem recetores específicos como, 5-HT<sub>1B/1D</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>. Os recetores 5-HT<sub>1B/1D</sub> estão acoplados à proteína  $G_i / G_o$  que inibe a via da adenilciclase/ cAMP. Por outro lado, o recetor 5-HT<sub>2A</sub> está acoplado à proteína  $G_q$  que ativa a cascata da fosfolipase C/IP<sub>3</sub>. [22] [23]

A histamina (His) é uma substância vasoativa que pode estar envolvida na ativação dos recetores H<sub>1</sub> a H<sub>4</sub>. Pode induzir tanto contratilidade como relaxamento, dependendo da expressão e/ou participação dos diferentes tipos de recetores da histamina.

Geralmente, o recetor H<sub>1</sub> está acoplado à proteína G<sub>q</sub> que ativa a cascata da fosfolipase C/IP<sub>3</sub> e promove a mobilização de cálcio para dentro da célula [24]. O recetor H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub> provocam aumento da concentração intracelular de cAMP devido à ativação da proteína G<sub>s</sub>, o que conduz a uma resposta vasodilatadora [20]. No entanto, o recetor H<sub>3</sub> pode ser positivamente acoplado à proteína G<sub>i</sub> /G<sub>o</sub>, apesar da ativação deste recetor por esta via ainda estar em debate [23].

No que respeita ao recetor H<sub>4</sub>, pode ser funcionalmente acoplado à proteína G<sub>i</sub> /G<sub>o</sub>, causando quer a mobilização intracelular de cálcio quer a inibição da atividade da adenilciclase [23].

A contração do músculo liso pode também ser mediada pelo KCl apesar de ser através de um mecanismo diferente da 5-HT, porque embora a 5-HT produza contração pela mobilização do cálcio do meio extracelular para o meio intracelular por canais de cálcio dependentes da concentração de cálcio dentro da célula, as respostas contráteis ao KCl são principalmente devido ao influxo de cálcio do meio extracelular pela via dos canais de cálcio dependentes de voltagem relacionados com a despolarização da membrana [25].

#### **1.4.2. Vasodilatação**

A vasodilatação resulta da diminuição da concentração de cálcio intracelular livre ou da redução da sensibilidade do sistema contrátil ao cálcio. As vias pelas quais ocorre a redução do tónus das CML englobam, o bloqueio dos recetores que induzem a contração (pela inibição dos recetores de histamina e serotonina), ou por outro lado, a inibição ou ativação de enzimas / canais que estão envolvidos na contratilidade [20].

Outros mensageiros envolvidos na vasodilatação são os nucleótidos cíclicos (cAMP e cGMP) [26]. O aumento dos níveis cAMP está associado à ativação de um recetor acoplado a uma proteína G<sub>s</sub> ou inibição de um recetor ligado a uma proteína G<sub>i</sub>/o, enquanto a elevação do cGMP é obtida pela ação de vasodilatadores endógenos, como o óxido nítrico (NO). O aumento destes mensageiros conduz à ativação das proteínas cinases A e G, que diminuem os níveis de cálcio intracelular e, por conseguinte, ocorre relaxamento arterial [20].

Estudos demonstram que os recetores de histamina, H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>, são mediadores do vasorelaxamento, pois conduzem a um incremento da concentração intracelular de cAMP [23].

Como já referido previamente, os iões têm um papel fundamental na fisiologia tanto da contração como do relaxamento. Neste sentido, é importante referir a hiperpolarização da membrana causada pela abertura dos canais de potássio ( $K^+$ ) e fecho dos de cálcio ( $Ca^{2+}$ ), como um mecanismo que também afeta o tónus vascular, conduzindo à vasodilatação da artéria.

### **1.5. Regulação o tónus vascular**

O tónus vascular pode ou não ser modulado por fatores derivados do endotélio, camada celular que reveste a parede interna dos vasos sanguíneos, tendo um papel fundamental na regulação das CML pela síntese e libertação de substâncias vasodilatadoras como prostaglandinas, óxido nítrico (ON), fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), bem como pelos seus fatores de contração [27].

O óxido nítrico é um agente vasodilatador dependente de endotélio que se origina a partir da arginina por ação da enzima óxido nítrico sintetase (NOS), e que é libertado devido a estimulação por parte de acetilcolina (ACh), serotonina e histamina. [28] Este contribui para a regulação do tónus vascular mediando o grau de contração das CML, induzindo o seu relaxamento ao diminuir a concentração de cálcio, através da ativação da guanilciclase (GC) que conduz a um aumento da concentração de 3', 5'-monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) e que conseqüentemente ativa a proteína cinase G (PKG) [29] [30].

Doenças cardiovasculares (DCVs) como a hipertensão, podem influenciar a produção e/ou biodisponibilidade do ON. Baixos níveis deste vasodilatador foram associados à hipertensão [31].

Como referido anteriormente, a vasodilatação pode estar ou não dependente do endotélio, podendo secretar ON ou fator hiperpolarizante dependente do endotélio (EDHF) [21]. O relaxamento pode ser induzido por 2 vias, pela ativação da guanilciclase, com aumento da concentração de cGMP e conseqüente ativação da proteína cinase G ou pela ativação dos canais de  $K^+$  que causam hiperpolarização. Estes mecanismos resultam na diminuição dos níveis de cálcio das CML [32].

A acidose extracelular também pode causar vasodilatação pela produção de ON ou pela ativação dos canais de potássio ( $K^+$ ) [33].

Mediadores inflamatórios, nomeadamente a serotonina e histamina podem estimular vasodilatação pois os seus recetores estão acoplados a proteínas G, com conseqüente libertação de ON. 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. [34] [35] Entre os mecanismos

independentes do endotélio, tomam-se conta o bloqueio do influxo de  $Ca^{2+}$ , a inibição da libertação de cálcio das reservas intracelulares, a inibição da fosfolipase C, o bloqueio da guanilciclase e a inibição do aparelho contrátil [32] [33].

A vasoconstrição é alcançada por agonistas alfa-adrenérgicos, como a NA, que ativa a fosfolipase C e produz  $IP_3$  e DAG que estimulam o aumento de cálcio intracelular. Pelo KCl, que causa despolarização das CML, levando à ativação dos canais de cálcio dependentes de voltagem e ao influxo de cálcio extracelular. E ainda por prostaglandinas e endotelina-1. Os mecanismos independentes do endotélio subjacentes à vasoconstrição envolvem, o influxo de  $Ca^{2+}$  através dos canais transmembranares; a libertação de  $Ca^{2+}$  de reservas intracelulares; pela fosforilação da miosina pela proteína cinase C; e por fim, pelo aumento da concentração de cálcio intracelular e estímulo direto do aparelho contrátil [32] [36].

## **1.6. Tipo de células envolvidas na contratilidade vascular**

A resistência vascular periférica é determinada pelo tónus vascular das artérias e arteríolas, contribuindo para a regulação da pressão arterial e do fluxo sanguíneo nos tecidos e órgãos do corpo. Canais iónicos presentes na membrana e no retículo sarcoplasmático das CML têm um papel importante na regulação da concentração de  $Ca^{2+}$ , o principal determinante da atividade contrátil das CML e do tónus vascular [37]. Este atua como mensageiro intracelular das CML, e é fundamental na excitação, contração e proliferação do músculo liso vascular. O tónus vascular é controlado pela atividade da miosina-cinase [38]. Este não provém das reservas intracelulares no retículo sarcoplasmático e dos canais dependentes de voltagem na membrana plasmática [39].

As CML expressam diversos canais como os canais de  $Ca^{2+}$  dependentes de voltagem, canais de  $K^+$ , recetores de potencial transitório (RPT) [37].

A despolarização da membrana ativa os canais de  $Ca^{2+}$  dependentes de voltagem que apresentam uma elevada seletividade para este íon, promovendo o seu influxo através dos canais de cálcio do tipo L (CCTL), dos canais de cálcio operados por recetor (CCOR) e dos canais operados por depósitos intracelulares (SOC). O  $Ca^{2+}$  acumulado nas reservas do retículo sarcoplasmático é libertado através dos recetores de rianodina (RyR) e dos recetores do trifosfato de inositol ( $IP_3R$ ), o que conduz à ativação de canais de  $K^+$  de elevada condutância ativados por  $Ca^{2+}$  (BK), e por conseguinte, ao efluxo do  $K^+$ , provocando a hiperpolarização da membrana e posteriormente o encerramento dos canais de  $Ca^{2+}$  dependentes de voltagem. Devido a este mecanismo de feedback negativo, a contração celular é limitada pela redução dos níveis intracelulares de  $Ca^{2+}$ .

A hiperpolarização do músculo liso também pode ocorrer pela despolarização dos canais de  $K^+$ , pelos canais de  $K^+$  sensíveis ao ATP e pelos canais retificadores internos de  $K^+$ , favorecendo o relaxamento [40]. Inversamente, o fecho dos canais  $K^+$  causa a despolarização da membrana, o que conduz à abertura dos canais de  $Ca^{2+}$  dependentes de voltagem e se reflete num aumento dos níveis intracelulares de  $Ca^{2+}$ , resultando em vasoconstrição [41].

A manutenção da homeostase do  $Ca^{2+}$  é extremamente importante por permitir mediar tanto a contração como o relaxamento. No que concerne ao último, existem mecanismos de remoção de  $Ca^{2+}$  que reduzem a concentração de  $Ca^{2+}$  livre citosólico. Dentro destes mecanismos incluem-se, a absorção de  $Ca^{2+}$  no retículo sarcoplasmático por transporte ativo contra o gradiente eletroquímico através de bombas  $Ca^{2+}$ -ATPase (SERCA), fazendo com que o cálcio seja acumulado no retículo e volte aos seus níveis basais. Por outro lado, o efluxo de  $Ca^{2+}$  para o espaço extracelular pela atividade do trocador de  $Na^+/Ca^{2+}$  da membrana (PMCA) contribui para o vaso-relaxamento [40][42].

As células endoteliais são constituintes primordiais dos vasos sanguíneos e têm um papel importante na manutenção da fisiologia do corpo para salvaguardar o transporte, controlar a permeabilidade e regular o tónus vascular. São parte constitutiva e integrante do sistema cardiovascular, e se estiverem disfuncionais causam doença, tais como aterosclerose, hipertensão, sepsis e síndromes inflamatórias [43]. Também assumem relevância na resposta inflamatória e imunológica [44][45]. A produção de óxido nítrico pelas células endoteliais contribui para a regulação do tónus vascular e para a preservação do comportamento não trombogénico da vasculatura [46].

## 2. Objetivos

Atualmente, os disruptores endócrinos têm vindo a ganhar grande importância e a consciência acerca das repercussões destes agentes também tem somado especial atenção, uma vez que interferem com os sistemas hormonais naturais, e podem perpetuar efeitos para a vida, nomeadamente na reprodução, no sistema imune, sistema nervoso e ao nível do sistema cardiovascular, apesar deste último ainda estar em investigação.

O diclofenac é conhecido pelos seus efeitos como analgésico e anti-inflamatório, sendo usado largamente em diversas condições, nomeadamente na dor, inflamação e edema pós-traumático e pós-operatório, bem como em crises de enxaqueca e no reumatismo não articular [47].

No presente estudo pretende-se estudar o efeito do diclofenac como disruptor endócrino analisando a resposta contrátil na artéria umbilical humana, e averiguar o seu papel na promoção da hipertensão gestacional.

### **3. Materiais e métodos**

#### **3.1. Banho de Órgãos**

Para estudar o comportamento das AUH foi utilizado o banho de órgãos. Este é uma técnica que produz condições fisiológicas *in vitro*, como humidade, temperatura e nutrientes, de modo a avaliar a resposta dada pelas artérias aos diferentes agentes contráteis. É constituído por uma cuba de vidro, que apresenta no seu interior uma câmara muscular com capacidade que varia, geralmente, entre 5 e 50 mL, estando ligada a uma serpentina helicoidal onde circula o líquido nutritivo. A serpentina encontra-se imersa com água aquecida, impulsionada por uma bomba localizada num banho equipado com um termostato.

Esta técnica é tradicionalmente usada para investigar a fisiologia de tecidos ou órgãos, neste caso, anéis de artérias pela sua resposta aos diferentes agentes. As respostas incluem a contração ou o relaxamento, sendo registadas num miógrafo que regista a intensidade, a velocidade, frequência ou decaimento nos diferentes tempos da contração [48].

#### **3.2. Isolamentos das Artérias e procedimento efetuado**

As AUH tiveram origem em cordões umbilicais humanos, sujeitos a protocolo aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB). As amostras de cordão umbilical apresentam-se em fragmentos de 3 a 7 cm proveniente da metade proximal ao recém-nascido, estas amostras foram resultantes de partos eutócicos no término da gestação, e foram recolhidos no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do CHUCB com consentimento das mães dadoras. De forma a manter a integridade e viabilidade das amostras colhidas, estas foram colocadas numa solução fisiológica salina (PSS) estéril, a 4°C. A fim de evitar contaminações do tecido, a solução foi enriquecida com penicilina (5 U / mL), estreptomicina (5 µg / mL) e anfotericina B (12,5 ng / mL), para evitar a sua degradação foram adicionadas antiproteases (leupeptina 0,45 mg / L, benzamidina 26 mg / L e inibidor de tripsina 10 mg / L).

As AUH foram cuidadosamente isoladas a partir do cordão umbilical, através da remoção do tecido conjuntivo e gordura visceral. Com a perspectiva de estudar o efeito do diclofenac nas camadas musculares, que são responsáveis pelo efeito contrátil, o endotélio vascular foi removido mecanicamente com auxílio de uma agulha e linha de algodão que foi introduzida suavemente através do lúmen arterial. Todo este procedimento foi realizado no gelo.

Posteriormente, realizou-se a segmentação das artérias isoladas em pequenos anéis vasculares de 3 a 4 mm, que foram colocados mais tarde no banho de órgãos (LEO1.004, Leticia) contendo uma solução de Krebs-bicarbonato a 37°C gaseificado com carbogénio continuamente. Os anéis de artéria umbilical foram suspensos entre dois arames de aço inoxidável paralelos medindo-se a tensão aí exercida, expressa em gramas (g), usando um transdutor isométrico (TRI201, Panlab SA, Spain) conectado a um amplificador (ML118/D Quad Bridge, ADInstruments), uma interface PowerLab/4SP (ML750, ADInstruments) e um computador com o software Chart5 PowerLab (ADInstruments). Após um período de estabelecimento de equilíbrio (45 minutos até haver uma tensão basal de 1,5 g/15 mN) os anéis das AUH foram submetidos a uma primeira contração com serotonina (5-HT; 1 µmol/L) para verificar a viabilidade das artérias. Durante os períodos de repouso, a solução de banho de órgãos foi trocada a cada 15 min e os anéis em que as contrações foram inferiores a 1 g foram excluídos do estudo.

Nestas artérias efetuaram contrações com His (10 µmol/L), KCl (60 mmol/L) e 5-HT (10 µmol/L). De seguida, avaliou-se o efeito induzido pelo diclofenac em concentrações entre 0,1 nM e 0,1 M. Ao mesmo tempo, fizeram-se medições de controlo com etanol.

### **3.3. Fármacos**

Foi preparada uma solução stock de diclofenac (0,1 M) dissolvida em etanol puro. Para fazer a preparação das soluções de diclofenac (0,1 nM e 0,1 M) testadas, foram realizadas diluições sucessivas a partir da solução stock usando-se uma solução de Krebs modificada, a mesma que para o banho de órgãos, como solvente.

O diclofenac foi adquirido na Acofarma (Diclofenaco Sódico (Lote:141914)). O fármaco foi dissolvido em etanol e a partir daí foram preparadas as diferentes concentrações.

Descrição do produto: Pó cristalino, branco ou levemente amarelo. Ligeiramente higroscópico. Facilmente solúvel em água, metanol e etanol a 96 % e pouco solúvel em acetona. Validade: 28/04/2019.

### 3.4. Soluções

Todas as soluções preparadas tinham um pH fisiológico (7,4) e a sua medição foi feita com recurso a um medidor de pH digital.

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

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

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

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

Tabela III – 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 <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O | 1,2  | 246,48 | 0,2958 g/L  |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>      | 1,2  | 136,09 | 0,1633 g/L  |
| Ácido Ascórbico                      | 0,6  | 176,13 | 0,106 g/L   |

## Efeito do diclofenac a nível vascular

Tabela IV – Composição da Solução de Krebs Diluído – solução para banho de órgãos.

| <b>Componente</b>         | <b>mM</b>  | <b>ml/L ou g/L</b> |
|---------------------------|------------|--------------------|
| Solução Krebs Concentrada |            | 100                |
| CaCl <sub>2</sub> 1 M     | <b>AUH</b> | <b>AUH</b>         |
|                           | 0,5        | 0,5                |
| NaCl 1 M                  | 119        | 119                |
| NaHCO <sub>3</sub>        | 25         | 2,1 g/L            |
| Glicose                   | 11         | 1,982 g/L          |
| Água                      |            | q.b.p. 1L          |

Tabela V – Composição da Solução de Krebs Despolarizante – solução de Krebs contendo Cloreto de Potássio a 60mM.

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

### 3.5. Material

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

Tabela VI – Equipamento usado durante a realização do procedimento experimental.

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

### 3.6. Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi realizada recorrendo ao Software SigmaStat Statistical Analysis System, versão 3.5, e o design gráfico foi realizado com o Software OriginPro 2021.

Os resultados foram expressos em função da média  $\pm$  erro padrão. A significância estatística de dois grupos de dados foi conseguida a partir do teste t-Student, por outro lado, para determinar as diferenças significativas entre as médias, a comparação entre mais do que dois grupos foi analisada segundo o método ANOVA (one-way) com teste post hoc Tukey. Para níveis de probabilidade inferiores a 5% ( $P < 0,05$ ), foram consideradas diferenças significativas.

## 4. Resultados

### 4.1. Efeitos do Diclofenac nas artérias contraídas com 5-HT, His e KCl

Os resultados obtidos revelam que o diclofenac exerceu um efeito vasorelaxante nas artérias previamente contraídas com 5-HT e-6, sendo que este efeito foi concentração

dependente, com um efeito relaxante máximo de aproximadamente 40 % obtido com a concentração mais alta testada (100  $\mu$ M).

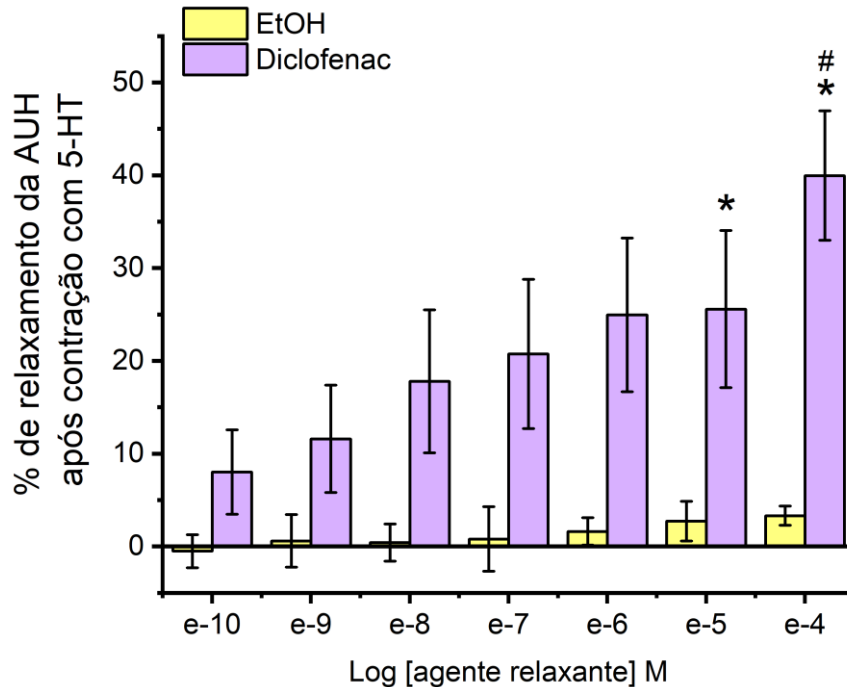


Gráfico I - Efeito vasorelaxante do DCF (%) na artéria umbilical humana após contração com serotonina (5-HT 10  $\mu$ M). As barras representam a média e as linhas verticais o erro padrão, de (n) experiências. Os efeitos são expressos em percentagem de relaxamento sobre a área inicial. \*p < 0,05 entre os efeitos do diclofenac e o respetivo controlo (Etanol), teste T de student. #p < 0,05 entre os efeitos das diferentes concentrações de diclofenac, teste one-way ANOVA seguido pelo teste post hoc de Tukey.

Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas (p < 0,05, teste T student) entre o grupo de artérias em contacto com o diclofenac e o grupo de controlo nas concentrações de 10 e 100  $\mu$ M. O efeito relaxante do diclofenac com esta última concentração foi significativamente diferente dos verificados com as restantes concentrações (p < 0,05, teste one-way ANOVA com teste post hoc Tukey) (Gráfico I).

Relativamente às artérias contraídas com His 10  $\mu$ M, observou-se um efeito vasorelaxante máximo, de aproximadamente 48 % com a concentração mais alta testada. O mesmo efeito vasorelaxante foi demonstrado nas artérias submetidas ao respetivo controlo, sendo que foram registadas diferenças estatisticamente significativas entre os resultados obtidos nas artérias em contacto com o diclofenac e as artérias do grupo de controlo (p > 0,05, teste T student), nomeadamente nas concentrações de 10 e 100  $\mu$ M. Foram encontradas diferenças estatisticamente

significativas entre as seguintes concentrações de diclofenac 1, 10 e 100  $\mu\text{M}$  ( $p < 0,05$ , teste one-way ANOVA com teste post hoc Tukey) (Gráfico II).

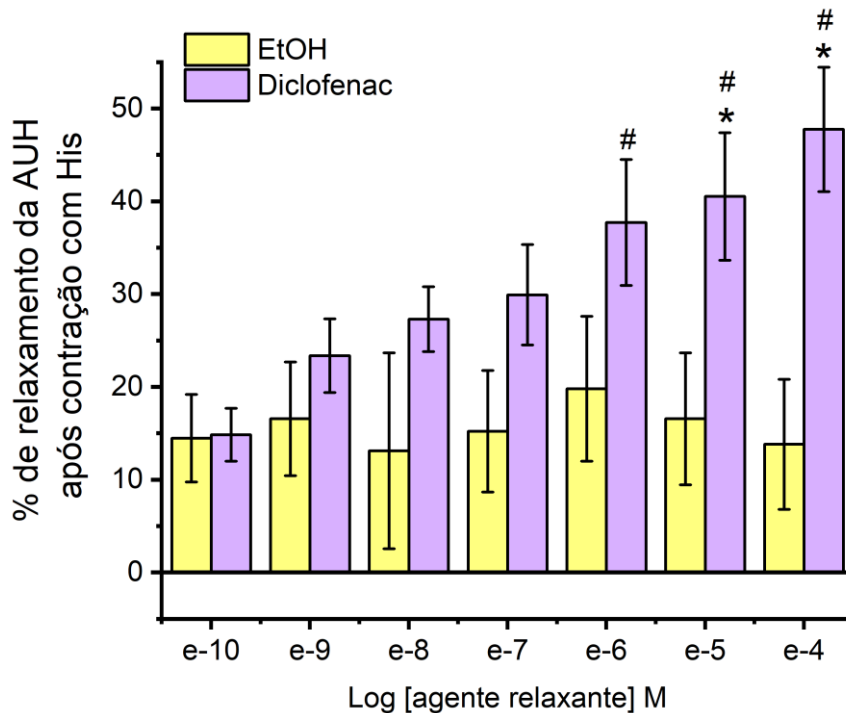


Gráfico II - Efeito vasorelaxante do DCF (%) na artéria umbilical humana após contração com histamina (His e-5). As barras representam a média e as linhas verticais o erro padrão, de (n) experiências. Os efeitos são expressos em percentagem de relaxamento sobre a área inicial. \* $p < 0,05$  entre os efeitos do diclofenac e o respetivo controlo (Etanol), teste T de student. # $p < 0,05$  entre os efeitos das diferentes concentrações de diclofenac, teste one-way ANOVA seguido pelo teste post hoc de Tukey.

No que diz respeito às artérias previamente contraídas com KCl 60 mM, à medida que se vão adicionando concentrações cumulativas de Diclofenac há um aumento na percentagem de relaxamento das artérias, sendo isto mais evidente para concentrações superiores a 10  $\mu\text{M}$ , obtendo-se um efeito vasorelaxante, de 20 % com a concentração mais alta testada. Também nas artérias submetidas ao controlo, o mesmo efeito foi demonstrado. (Gráfico III).

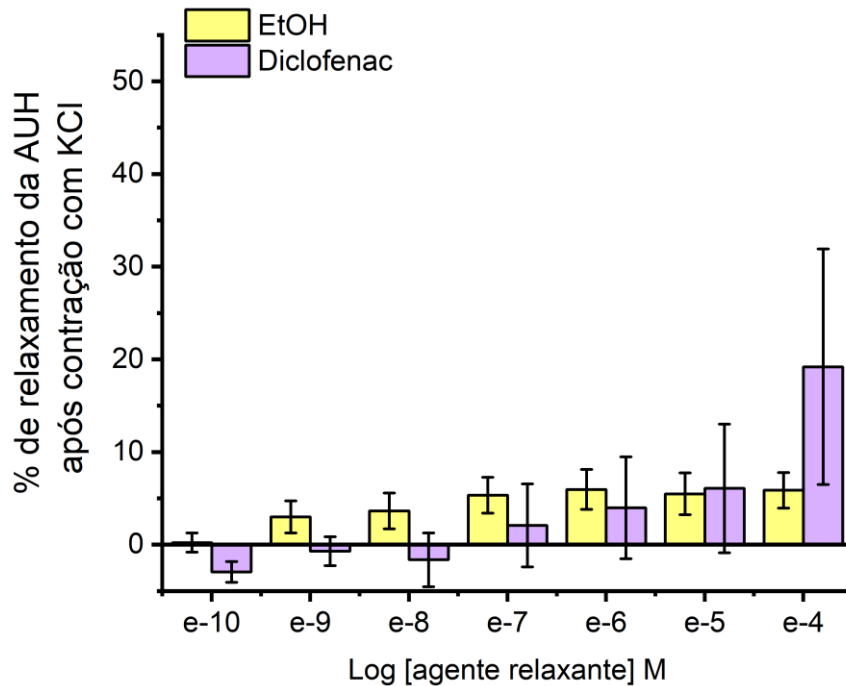


Gráfico III - Efeito vasorelaxante do DCF (%) na artéria umbilical humana após contração com cloreto de potássio (KCl 60 mM). As barras representam a média e as linhas verticais o erro padrão, de (n) experiências. Os efeitos são expressos em percentagem de relaxamento sobre a área inicial.

A percentagem de relaxamento obtida com o diclofenac, após a contração com His, foi superior em comparação com o vasorelaxamento verificado após a contração com 5-HT, e por sua vez este foi superior à contração com KCl em todas as concentrações testadas. Foram registadas diferenças estatisticamente significativas entre os resultados obtidos nas artérias em contacto com o diclofenac e as artérias do grupo de controlo ( $p > 0,05$ , teste T student).

Relativamente às várias concentrações que foram testadas, constatou-se que o relaxamento provocado variava de forma linear com as concentrações do fármaco em estudo, ou seja, concentrações mais baixas de Diclofenac originavam um relaxamento menor que concentrações mais elevadas. Apenas no caso da concentração de 100  $\mu$ M, é que se observa uma diferença mais significativa entre o efeito do Diclofenac e o efeito do solvente utilizado, etanol, no relaxamento da artéria.

## 5. Discussão

O diclofenac é um fármaco largamente utilizado em diversas condições patológicas, quer agudas quer crónicas, possuindo forte ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Recentes estudos sugeriram uma potencial interferência destes fármacos na homeostasia endócrina, embora os seus efeitos, ao nível cardiovascular, ainda não foram estudados. Neste sentido o principal objetivo deste trabalho de investigação focou-se no estudo do efeito do diclofenac como disruptor endócrino analisando a resposta contrátil na artéria umbilical humana. Para tal, recorreu-se à técnica de banho de órgãos, onde foi analisado o efeito do diclofenac na contractilidade da artéria umbilical humana, em que os anéis aórticos foram submetidos a diferentes agentes contrácteis e, a concentrações cumulativas de Diclofenac, de forma a estudar a sua influência na contractilidade da artéria face a cada agente contráctil. A vasoconstrição foi induzida com recurso à serotonina, histamina e KCl, apresentando estes diferentes mecanismos de contração. O KCl como anteriormente dito, atua por despolarização da membrana, devido à ativação dos canais de cálcio operados por voltagem, tipo L [49] [50], após contração com este agente, o diclofenac apenas provocou um relaxamento de 20 %. A serotonina induz vasoconstrição na AUH, porque ativa os os recetores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>1B/1D</sub>, favorecendo a via da fosfolipase C e inibindo a via da adenilciclase/cAMP, respetivamente [51]. Depois da contração das artérias com este agente, verificou-se que apenas concentrações mais elevadas de diclofenac conseguiram relaxar significativamente as AUH. Relativamente à histamina, o seu efeito contráctil é exercido sobretudo através da ativação dos recetores H<sub>1</sub> acoplados à proteína G<sub>q</sub> nas CML, que ativam a cascata fosfolipase C/IP<sub>3</sub> e aumentam o cálcio intracelular [51][24], sendo que, após a contração das AUH com a histamina, o diclofenac conseguiu exercer um efeito de relaxamento significativo. 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, o recetor H<sub>1</sub>, o diclofenac consegue mais facilmente induzir a posterior vasodilatação.

Os resultados obtidos demonstram que o diclofenac apresenta um efeito relaxante, apesar de pouco significativo nas artérias contraídas com KCl. O efeito máximo significativo foi observado nas artérias contraídas com histamina. Por outro lado, os resultados sugerem que o diclofenac não apresenta um efeito relaxante significativo comparativamente com o respetivo controlo nas AUH quando contraídas com 5-HT.

Assim o efeito vasorelaxante máximo do diclofenac parece ser devido à inativação dos recetores H1 e simultânea ativação dos recetores H2 e H3.

Tendo em conta os resultados obtidos, coloca-se a hipótese de que este fármaco possa desencadear um vasorelaxamento das artérias de uma forma similar ao estradiol, através

de um mecanismo não genómico, no entanto, a hipótese que se colocou, relativamente à possibilidade do diclofenac também ser um disruptor endócrino em humanos, não pode com estes dados ser provada ou refutada.

Trabalhos de investigação in vitro realizados em artéria aorta de rato (ratos da estirpe Wistar) expostos a concentrações de DCF de 0,1 nM a 100 µM, demonstraram que este exerce um efeito vasorelaxante, dependente da concentração de DCF. Os resultados foram sugestivos que o efeito vasorelaxante era devido à inibição dos canais de Ca<sup>2+</sup> operados por voltagem, uma vez que o efeito máximo significativo, neste estudo, foi observado nas artérias contraídas com o agente contrátil KCl. Estes resultados sugerem que o DCF possa desencadear um vasorelaxamento das artérias através de um mecanismo não genómico, de forma similar ao estradiol [55].

Estudos realizados em machos adultos de *Xenopus laevis* revelaram uma indução da biossíntese da proteína do ovo vitelotelina (VTG), um marcador clássico da atividade estrogénica [18], quando expostos a concentrações de DCF de 29,6 ng/L e 2961,4 ng/L durante um período de 8 dias. Também num outro estudo, conduzido em hepatócitos de *Oreochromis niloticus*, verificou-se o mesmo efeito indutor do DCF na biossíntese desta proteína, devido a um aumento da expressão de mRNA de VTG bem como, na redução da expressão do gene de hormona luteinizante (LH) com a concentração de 1 µg/L de DCF, após 80 dias de exposição [16]. Tendo em conta estes resultados, sugere-se que o DCF atue por um mecanismo de feedback negativo no eixo das gonadotropinas pituitárias, devido à sua potencial ação estrogénica [16].

Num outro estudo efetuado em fêmeas de *Mytilus galloprovincialis*, expostas à concentração de 250 ng/L de DCF durante 15 dias, foi verificado um aumento da fosfatase alcalina, resultado da hidrólise alcalina de vitelotelina e uma estimulação da enzima acetilcolinesterase (AChE), cuja indução foi demonstrada em estudos prévios pela ligação de isoflavonas (fitoesteroides) aos recetores de estrogénio. Estes dados são sugestivos de uma ação de disrupção endócrina estrogénica [19].

De acordo com a Sociedade de Endocrinologia Internacional acerca dos DECs, é atualmente aceite que, estes podem ter efeitos nas DCV [52], ou seja, independentemente dos efeitos benéficos comprovados do diclofenac na inflamação de condições agudas, bem como em patologias crónicas e até na pressão arterial, parece possível que este tenha efeitos nefastos no sistema endócrino.

## 6. Conclusão

Os resultados obtidos no presente estudo, sugerem que o DCF exerce um efeito vasorelaxante. A ação patente deste fármaco, no referido domínio vascular, é similar à do estrogénio, pelo que reforça a teoria de que este poderá exercer efeitos disruptores endócrinos estrogénicos, tal como é proposto em outros estudos. Também se pode deduzir que de acordo com os agentes contráteis usados e o seu mecanismo vasoconstritor, o DCF induz diferentes percentagens de relaxamento arterial. Conclui-se também que o DCF parece atuar por mais do que um mecanismo no tónus arterial e o seu efeito nas artérias é geralmente dose-dependente.

Este projeto consistiu num estudo preliminar que avalia o efeito do diclofenac como disruptor endócrino analisando a resposta contrátil na AUH. As AUH são matrizes biológicas acessíveis e constituem um modelo *in vitro* cada vez mais utilizado no estudo dos efeitos de substâncias vasoativas. No entanto, mesmo com as vantagens elencadas, para uma melhor compreensão dos efeitos destes medicamentos para a saúde humana, são necessários estudos futuros para compreender o mecanismo exato pelo qual este agente interfere com a contratilidade vascular em humanos, sendo importante realizar estudos em tecidos ou células humanas. Também é relevante confirmar e avaliar as respostas moleculares, iónicas inerentes ao vasorelaxamento. Sugere-se a continuação desta pesquisa com foco particular na população com hipertensão gestacional, de forma a perceber o envolvimento dos DEcs no desenvolvimento desta patologia [53]. A capacidade dos DEcs em interferirem com a expressão génica e em mediarem alterações epigenéticas [54], tem vindo a ser estudada, podendo fornecer um substrato molecular que condicionará o desenvolvimento de patologias na idade adulta, como doenças cardiovasculares, uma das principais causas de morbi e mortalidade na sociedade atual.

Assim, apesar de os resultados obtidos serem promissores e de reforçarem a tese de que o DCF poderá atuar como DE, já que, ao invés de ter um efeito neutro no sistema cardiovascular, como seria expectável, apresenta uma ação vasorelaxante, é fulcral, em estudos futuros, avaliar-se o seu efeito genómico para uma melhor compreensão da forma como o seu consumo abusivo poderá influenciar negativamente a saúde cardiovascular humana.

## 7. Referências Bibliográficas

- [1] E. Diamanti-Kandarakis *et al.*, “Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement,” *Endocr. Rev.*, vol. 30, no. 4, pp. 293–342, 2009, doi: 10.1210/er.2009-0002.
- [2] S. De Coster and N. Van Larebeke, “Endocrine-disrupting chemicals: Associated disorders and mechanisms of action,” *J. Environ. Public Health*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1155/2012/713696.
- [3] T. Encarnação, A. A. C. C. Pais, M. G. Campos, and H. D. Burrows, “Endocrine disrupting chemicals: Impact on human health, wildlife and the environment,” *Sci. Prog.*, vol. 102, no. 1, pp. 3–42, 2019, doi: 10.1177/0036850419826802.
- [4] C. Monneret, “What is an endocrine disruptor?,” *Comptes Rendus - Biol.*, vol. 340, no. 9–10, pp. 403–405, 2017, doi: 10.1016/j.crv.2017.07.004.
- [5] D. Maia and M. Dezotti, “Revisão,” vol. 30, no. 3, pp. 651–666, 2007.
- [6] S. Scsukova, E. Rollerova, and A. Bujnakova Mlynarcikova, “Impact of endocrine disrupting chemicals on onset and development of female reproductive disorders and hormone-related cancer,” *Reprod. Biol.*, vol. 16, no. 4, pp. 243–254, 2016, doi: 10.1016/j.repbio.2016.09.001.
- [7] M. Beszterda and R. Franski, “Endocrine disruptor compounds in environment: As a danger for children health,” *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.*, vol. 24, no. 2, pp. 88–95, 2018, doi: 10.18544/PEDM-24.02.0107.
- [8] M. Ulubay, K. K. Yurt, A. A. Kaplan, and M. K. Atilla, “The use of diclofenac sodium in urological practice: A structural and neurochemical based review,” *J. Chem. Neuroanat.*, vol. 87, pp. 32–36, 2018, doi: 10.1016/j.jchemneu.2017.02.005.
- [9] T. J. Gan, “Diclofenac: An update on its mechanism of action and safety profile,” *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 26, no. 7, pp. 1715–1731, 2010, doi: 10.1185/03007995.2010.486301.
- [10] M. Batlouni, “Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Cardiovascular, Cerebrovascular,” *Arq. Bras. Cardiol*, vol. 94, no. 4, pp. 522–529, 2010, [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X20100004000>.
- [11] C. D. Funk and G. A. FitzGerald, “COX-2 inhibitors and cardiovascular risk,” *J.*

- Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 50, no. 5, pp. 470–479, 2007, doi: 10.1097/FJC.obo13e318157f72d.
- [12] I. Klopčič, T. Markovič, I. Mlinarič-Raščan, and M. Sollner Dolenc, “Endocrine disrupting activities and immunomodulatory effects in lymphoblastoid cell lines of diclofenac, 4-hydroxydiclofenac and paracetamol,” *Toxicol. Lett.*, vol. 294, no. May, pp. 95–104, 2018, doi: 10.1016/j.toxlet.2018.05.022.
- [13] N. M. Davies and K. E. Andersen, “Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls,” *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 33, no. 3, pp. 184–213, 1997, doi: 10.2165/00003088-199733030-00003.
- [14] C. Pereira-Leite, C. Nunes, S. K. Jamal, I. M. Cuccovia, and S. Reis, “Nonsteroidal Anti-Inflammatory Therapy: A Journey Toward Safety,” *Med. Res. Rev.*, vol. 37, no. 4, pp. 802–859, 2017, doi: 10.1002/med.21424.
- [15] I. C. Guiloski *et al.*, “Effects of environmentally relevant concentrations of the anti-inflammatory drug diclofenac in freshwater fish *Rhamdia quelen*,” *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, vol. 139, no. February, pp. 291–300, 2017, doi: 10.1016/j.ecoenv.2017.01.053.
- [16] F. Gröner, C. Höhne, W. Kleiner, and W. Kloas, “Chronic diclofenac exposure affects gill integrity and pituitary gene expression and displays estrogenic activity in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*),” *Chemosphere*, vol. 166, pp. 473–481, 2017, doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.09.116.
- [17] D. Fernandes, S. Schnell, and C. Porte, “Can pharmaceuticals interfere with the synthesis of active androgens in male fish? An *in vitro* study,” *Mar. Pollut. Bull.*, vol. 62, no. 10, pp. 2250–2253, 2011, doi: 10.1016/j.marpolbul.2011.07.011.
- [18] N. J. Efosa, W. Kleiner, W. Kloas, and F. Hoffmann, “Diclofenac can exhibit estrogenic modes of action in male *Xenopus laevis*, and affects the hypothalamus-pituitary-gonad axis and mating vocalizations,” *Chemosphere*, vol. 173, pp. 69–77, 2017, doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.01.030.
- [19] M. Gonzalez-Rey and M. J. Bebianno, “Effects of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) diclofenac exposure in mussel *Mytilus galloprovincialis*,” *Aquat. Toxicol.*, vol. 148, pp. 818–831, 2014, doi: 10.1016/j.aquatox.2014.01.011.
- [20] M. Lorigo, M. Mariana, J. Feiteiro, and E. Cairrao, “How is the human umbilical artery regulated?,” *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, vol. 44, no. 7, pp. 1193–1201, 2018,

doi: 10.1111/jog.13667.

- [21] G. P. Chen, Y. Ye, L. Li, Y. Yang, A. Bin Qian, and S. J. Hu, “Endothelium-independent vasorelaxant effect of sodium ferulate on rat thoracic aorta,” *Life Sci.*, vol. 84, no. 3–4, pp. 81–88, 2009, doi: 10.1016/j.lfs.2008.11.003.
- [22] Z. S. Kellow and V. A. Feldstein, “Ultrasound of the placenta and umbilical cord: A review,” *Ultrasound Q.*, vol. 27, no. 3, pp. 187–197, 2011, doi: 10.1097/RUQ.ob013e318229ffb5.
- [23] A. J. Santos-Silva, E. Cairrão, B. Marques, and I. Verde, “Regulation of human umbilical artery contractility by different serotonin and histamine receptors,” *Reprod. Sci.*, vol. 16, no. 12, pp. 1175–1185, 2009, doi: 10.1177/1933719109343787.
- [24] J. Hawley, 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.*, vol. 49, no. 7, pp. 1005–1011, 1995, doi: 10.1016/0006-2952(94)00459-Y.
- [25] H. Tufan, B. Ayan-Polat, M. Tecder-Ünal, G. Polat, Z. Kayhan, and E. Ögüş, “Contractile responses of the human umbilical artery to KCl and serotonin in Ca-free medium and the effects of levromakalim,” *Life Sci.*, vol. 72, no. 12, pp. 1321–1329, 2003, doi: 10.1016/S0024-3205(02)02382-2.
- [26] M. Morgado, E. Cairrão, A. J. Santos-Silva, and I. Verde, “Cyclic nucleotide-dependent relaxation pathways in vascular smooth muscle,” *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 69, no. 2, pp. 247–266, 2012, doi: 10.1007/s00018-011-0815-2.
- [27] S. Godo and H. Shimokawa, “Endothelial Functions,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 37, no. 9, pp. e108–e114, 2017, doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813.
- [28] Y. Zhao, P. M. Vanhoutte, and S. W. S. Leung, “Vascular nitric oxide: Beyond eNOS,” *J. Pharmacol. Sci.*, vol. 129, no. 2, pp. 83–94, 2015, doi: 10.1016/j.jphs.2015.09.002.
- [29] A. S. Storch, J. D. de Mattos, R. Alves, I. dos S. Galdino, and H. N. M. Rocha, “Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications,” *Int. J. Cardiovasc. Sci.*, vol. 30, no. 3, pp. 262–273, 2017, doi: 10.5935/2359-4802.20170034.
- [30] G. J. Chang, T. P. Lin, Y. S. Ko, and M. S. Lin, “Endothelium-dependent and -

- independent vasorelaxation induced by CIJ-3-2F, a novel benzyl-furoquinoline with antiarrhythmic action, in rat aorta,” *Life Sci.*, vol. 86, no. 23–24, pp. 869–879, 2010, doi: 10.1016/j.lfs.2010.03.020.
- [31] C. Nathan, “Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells,” *FASEB J.*, vol. 6, no. 12, pp. 3051–3064, 1992, doi: 10.1096/fasebj.6.12.1381691.
- [32] M. Rameshrad, H. Babaei, Y. Azarmi, and R. F. Fouladi, “Rat aorta as a pharmacological tool for in vitro and in vivo studies,” *Life Sci.*, vol. 145, pp. 190–204, 2016, doi: 10.1016/j.lfs.2015.12.043.
- [33] A. C. Celotto, C. B. A. Restini, V. K. Capellini, L. M. Bendhack, and P. R. B. Evora, “Acidosis induces relaxation mediated by nitric oxide and potassium channels in rat thoracic aorta,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 656, no. 1–3, pp. 88–93, 2011, doi: 10.1016/j.ejphar.2011.01.053.
- [34] K. J. Broadley, M. Fehler, W. R. Ford, and E. J. Kidd, “Functional evaluation of the receptors mediating vasoconstriction of rat aorta by trace amines and amphetamines,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 715, no. 1–3, pp. 370–380, 2013, doi: 10.1016/j.ejphar.2013.04.034.
- [35] P. O. Box, “Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase,” vol. 5, pp. 69–74, 1996.
- [36] F. Senejoux *et al.*, “Mechanisms of vasorelaxation induced by *Ziziphora clinopodioides* Lam. (Lamiaceae) extract in rat thoracic aorta,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 132, no. 1, pp. 268–273, 2010, doi: 10.1016/j.jep.2010.08.028.
- [37] N. R. Tykocki, E. M. Boerman, and W. F. Jackson, “Smooth muscle ion channels and regulation of vascular tone in resistance arteries and arterioles,” *Compr. Physiol.*, vol. 7, no. 2, pp. 485–581, 2017, doi: 10.1002/cphy.c160011.
- [38] H. R. Kim, S. Appel, S. Vetterkind, S. S. Gangopadhyay, and K. G. Morgan, “Smooth muscle signalling pathways in health and disease: Contractility in Health and Disease Review Series,” *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 12, no. 6A, pp. 2165–2180, 2008, doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00552.x.
- [39] S. Earley, “in Vascular Smooth Muscle,” vol. 17, no. 4, pp. 237–249, 2011.
- [40] K. S. Thorneloe and M. T. Nelson, “Ion channels in smooth muscle: Regulators of intracellular calcium and contractility,” *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 83, no. 3, pp. 215–242, 2005, doi: 10.1139/y05-016.

- [41] W. F. Jackson, *Potassium Channels in Regulation of Vascular Smooth Muscle Contraction and Growth*, 1st ed., vol. 78. Elsevier Inc., 2017.
- [42] P. Martín, A. Rebolledo, A. R. R. Palomo, M. Moncada, L. Piccinini, and V. Milesi, “Diversity of potassium channels in human umbilical artery smooth muscle cells: A review of their roles in human umbilical artery contraction,” *Reprod. Sci.*, vol. 21, no. 4, pp. 432–441, 2014, doi: 10.1177/1933719113504468.
- [43] H. F. Galley and N. R. Webster, “Physiology of the endothelium,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 93, no. 1, pp. 105–113, 2004, doi: 10.1093/bja/ae1163.
- [44] B. J. Bain, “Endothelial cells,” *Am. J. Hematol.*, vol. 88, no. 6, p. 517, 2013, doi: 10.1002/ajh.23411.
- [45] J. S. Pober and W. C. Sessa, “Evolving functions of endothelial cells in inflammation,” *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 7, no. 10, pp. 803–815, 2007, doi: 10.1038/nri2171.
- [46] M. A. Gimbrone and G. García-Cardena, “Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis,” *Circ. Res.*, vol. 118, no. 4, pp. 620–636, 2016, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
- [47] “Diclofenac - Informação Geral | INDICE.eu - Toda a Saúde.” <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/diclofenac/informacao-geral> (accessed Aug. 29, 2021).
- [48] D. Musial and E. da Silva Junior, “A técnica de banho de órgão isolado para estudos farmacológicos,” *SaBios-Revista Saúde e Biol.*, vol. 10, no. 2, pp. 86–89, 2015.
- [49] X. Li, G. P. Chen, L. Li, K. J. Wang, B. Q. Zhang, and S. J. Hu, “Dual effects of sodium aescinate on vascular tension in rat thoracic aorta,” *Microvasc. Res.*, vol. 79, no. 1, pp. 63–69, 2010, doi: 10.1016/j.mvr.2009.11.002.
- [50] M. Mariana, J. Feiteiro, and E. Cairrao, “Cardiovascular Response of Rat Aorta to Di-(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP) Exposure,” *Cardiovasc. Toxicol.*, vol. 18, no. 4, pp. 356–364, 2018, doi: 10.1007/s12012-017-9439-6.
- [51] S.-S. AJ, C. E, M. B, and V. I, “Regulation of human umbilical artery contractility by different serotonin and histamine receptors,” *Reprod. Sci.*, vol. 16, no. 12, pp. 1175–1185, Dec. 2009, doi: 10.1177/1933719109343787.
- [52] “EDC-2: The Endocrine Society’s Second Scientific Statement on Endocrine-

- Disrupting Chemicals,” *Natl. Institutes Heal.*, 2770, doi: 10.1210/er.2015-1010.
- [53] A. Rolfo, A. M. Nuzzo, R. De Amicis, L. Moretti, S. Bertoli, and A. Leone, “Fetal-Maternal Exposure to Endocrine Disruptors: Correlation with Diet Intake and Pregnancy Outcomes,” doi: 10.3390/nu12061744.
- [54] S. Singh and S. S.-L. Li, “Epigenetic Effects of Environmental Chemicals Bisphenol A and Phthalates,” *Int. J. Mol. Sci*, vol. 13, pp. 10143–10153, 2012, doi: 10.3390/ijms130810143.
- [55] S. Maria and A. Rebelo, “Estudo do efeito do Diclofenac e do Paracetamol na artéria aorta do rato,” 2020.

## **Capítulo II- Estágio em Farmácia Comunitária**

### **1. Introdução**

A farmácia comunitária representa um dos locais com mais proximidade ao utente, destacando-se por isso de outras instituições do serviço nacional de saúde. Atualmente revela ser o setor onde se englobam a maior parte dos farmacêuticos ativos.

Face às alterações que o medicamento tem vindo a sofrer, a farmácia está em constante dinamismo e cabe ao farmacêutico acompanhar estas mudanças. O farmacêutico comunitário é um dos profissionais de saúde com maior contacto com o público, assumindo um papel essencial como agente promotor da saúde e especialista na farmacoterapia. Diariamente são confrontados com diferentes situações pondo à prova os seus conhecimentos de farmaco e patofisiologia, aliados a conhecimentos de gestão e comunicação.

Este relatório sumariza a aprendizagem adquirida durante o estágio de 19 semanas realizado na Farmácia Moderna – Tortosendo.

### **2. Organização da farmácia**

#### **2.1. Localização**

A Farmácia Moderna - Tortosendo (FMT), aberta desde o ano de 1936, está localizada na Praça da Liberdade e pertence à freguesia do Tortosendo, no concelho da Covilhã.

#### **2.2. Horário de funcionamento**

A FMT está aberta ao público todos os dias do ano, exceto domingos e feriados, entre as 9h e as 20h. Ao sábado a farmácia está aberta das 9h às 13h e das 15h às 19h, respeitando assim o horário de funcionamento de 44h mínimas semanais obrigatórias, critério estabelecido pela Portaria n.º 277/2012 [1].

### **2.3. Instalações e Organização**

A FMT garante condições de acessibilidade, comodidade e privacidade a todos os utentes e respetivo pessoal.

No exterior a farmácia está identificada com o símbolo “cruz verde” iluminado, com o vocábulo “Farmácia” e com a placa que nomeia a direção técnica [2]. Na porta de entrada da farmácia encontra-se afixado o horário de funcionamento da mesma, e a escala de turnos das farmácias pertencentes ao município da Covilhã.

O seu espaço físico interior inclui a zona de atendimento ao público, armazém, laboratório e instalações sanitárias, tal como previsto no artigo 29º do DL nº 307/2007 de 31 de Agosto [2]. Para além disso, possui o gabinete da direção técnica, e gabinete de atendimento personalizado (GAP).

As áreas totais mínimas das secções acima descritas estão em conformidade com o estabelecido pela Deliberação nº 1502/2014, de 30 de julho [3] :

- **área útil total mínima de 95 m<sup>2</sup>;**
- **sala de atendimento ao público com, pelo menos, 50 m<sup>2</sup>;**
- **armazém com, pelo menos, 25 m<sup>2</sup>;**
- **laboratório com, pelo menos, 8 m<sup>2</sup>;**
- **instalações sanitária com, pelo menos, 5 m<sup>2</sup>;**
- **GAP com, pelo menos, 7 m<sup>2</sup>.**

Uma vez que a FMT, foi criada no ano de 1936, o espaço existente na farmácia não cumpre as áreas mínimas dos espaços para uma farmácia segundo a Legislação compreendida no Direito Farmacêutico, de acordo com a deliberação supracitada. Contudo, sempre que possível, procurou-se aproximar as áreas dos espaços às áreas legalmente exigidas.

A zona de atendimento apresenta 3 balcões, devidamente equipados com computador, impressora, sistema de leitura de código de barras, terminal multibanco e gavetas que contêm sacos e revistas destinados aos utentes. Cada computador encontra-se numa mesma rede ligado a um CashGuard® que garante uma gestão eficiente e segura do dinheiro movimentado na farmácia. Estes balcões encontram-se devidamente separados de modo que o atendimento seja personalizado a cada utente, com a devida confidencialidade e comodidade.

Atrás dos balcões, apesar de visíveis para os utentes, encontram-se expostos os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), organizados por classificação farmacoterapêutica, medicamentos homeopáticos, suplementos alimentares, medicamentos veterinários e produtos de puericultura e dermocosmética. Também nesta zona, mas oculta para os utentes, encontram-se armazenados em gavetas designadas “cockpit” os produtos de maior rotatividade de modo a evitar que o farmacêutico se desloque ao armazém com tanta regularidade. Nestas gavetas também se encontram pomadas, xaropes 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, Higiene Oral, cuidado íntimo e bem-estar sexual, higiene capilar, cuidados dos pés e mãos, puericultura e ortopedia, assim como um contentor da VALORMED e um combinado balança eletrónica / Pressão arterial que permite a determinação do peso, altura, índice de massa corporal e pressão arterial. No centro da sala de atendimento existe ainda uma gôndola que contém produtos sazonais, cujo conteúdo vai variando consoante as promoções e os objetivos de venda da Farmácia. Esta disposição não é estática, encontrando-se em constante alteração de acordo com a sazonalidade de determinadas afeções. Deste modo, a equipa da FMT 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. A FMT não expõe produtos nas montras, mas apresenta cartazes publicitários.

A partir da sala de atendimento ao público é possível aceder diretamente ao GAP. Este é um espaço reservado para a prestação de serviços farmacêuticos, os quais estão definidos na Portaria n.º 1429/2007 de 2 de novembro, e alterados pela Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril [4][5]. Na FMT estão contemplados os seguintes serviços farmacêuticos:

- Administração de medicamentos injetáveis, quando necessário e solicitado pelo utente, sendo estes administrados por farmacêuticos que possuam o curso de administração de vacinas e medicamentos injetáveis certificado pela Ordem dos Farmacêuticos;
- Utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica nomeadamente, medição do colesterol total, glicémia capilar, pressão arterial e parâmetros antropométricos;
- Administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV): por farmacêuticos que tenham o curso de administração de vacinas e medicamentos injetáveis certificado pela Ordem dos Farmacêuticos;

- Consultas de nutrição: a um dia específico da semana, realizadas por uma nutricionista;

- Programas de adesão à terapêutica, de reconciliação da terapêutica e de preparação individualizada de medicamentos (PIM), assim como programas de educação sobre a utilização de dispositivos médicos.

Todo o tipo de serviços prestado está exposto, de forma visível, com o respetivo preço, na sala de atendimento ao público. Para além destes serviços prestados, o GAP também funciona como um espaço onde é possível efetuar um atendimento mais personalizado ou privado sempre que é necessário. O espaço em si encontra-se devidamente equipado com uma secretária e cadeiras, maca, aparelho de oxigénio, lavatório e os aparelhos necessários para realizar a medição dos parâmetros referidos, de forma a garantir a máxima qualidade, segurança e privacidade. Neste espaço também é possível encontrar material informativo e educativo para fornecer ao doente aquando da prestação dos serviços farmacêuticos.

No que concerne à zona do armazém da farmácia, encontram-se dois armários principais com gavetas deslizantes destinados a arrumar medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). Os medicamentos são armazenados por ordem alfabética, num dos armários por nome de marca comercial e noutro os medicamentos genéricos organizados pela sua Denominação Comum Internacional (DCI), sendo que neste último encontram-se arrumados de acordo com o seu laboratório e respetiva dosagem. Existem ainda gavetas específicas no armário dos medicamentos de marca para o armazenamento de produtos relacionados com a terapêutica da Diabetes Mellitus, nomeadamente, tiras de teste, lancetas, agulhas, sensores de monitorização e os medicamentos usados no seu tratamento. No lado dos medicamentos genéricos também há gavetas específicas para o armazenamento de medicamentos de aplicação tópica (pomadas, cremes, etc). Existem ainda gavetas reservadas para o armazenamento exclusivo de medicamentos na forma de solução, ampola e pós.

É de salientar que o stock extra dos medicamentos que já não cabem nas respetivas gavetas principais são arrumados também em gavetas à parte que se encontram no armário dos medicamentos de marca.

Para além dos armários referidos existem na zona de armazém um frigorífico, onde são armazenados os produtos termolábeis, e um terceiro armário, de tamanho mais reduzido, onde estão arrumados produtos galénicos tais como: soro fisiológico, álcool etílico, água oxigenada, entre outros produtos. Também aqui se encontram os testes de gravidez e os medicamentos de uso veterinário.

A zona de receção e conferência de encomendas é composta por uma secretária que contém um computador equipado com um dispositivo de leitura ótica de código de

barras, uma impressora de talões e uma impressora de etiquetas. Aqui também se pode encontrar o telefone da farmácia e um pequeno módulo composto por gavetas onde são acondicionados os medicamentos que se encontram reservados.

A zona do armazém dispõe ainda de livros de apoio ao farmacêutico, um arquivo de faturas, documentos com o registo do controlo de temperatura, procedimentos internos, registo de entrada e saída de psicotrópicos e estupefacientes, documentos com o comprovativo de faturas a crédito e protocolos de outras entidades. Por fim na zona do armazém, está disponível a impressora e scanner, que são utilizados sempre que necessário.

O laboratório, localizado a seguir ao armazém, está equipado com todo o material de laboratório, matérias-primas e infraestruturas obrigatórias para a preparação de medicamentos manipulados e preparações extemporâneas. As preparações officinais e magistrais ficam aí temporariamente armazenadas até à sua dispensa.

Posteriormente é possível aceder ao gabinete da direção técnica onde é feita toda a gestão, contabilidade e funções administrativas da farmácia.

Por último, existem as instalações sanitárias e uma zona composta por cacifos onde a equipa técnica da FMT pode guardar os seus pertences.

## **2.4. Ferramentas de informática**

A FMT, apresenta em cada computador um software designado SIFARMA, que é uma ferramenta que auxilia em todos os processos de gestão e a nível do atendimento, garantindo um apoio contínuo ao farmacêutico. O SIFARMA apresenta duas versões, a mais antiga, o SIFARMA 2000, e a mais recente, o SIFARMA Módulo de Atendimento (SIFARMA MA). A versão mais recente encontra-se ainda em atualização, nomeadamente, na componente do SIFARMA Clínico, no entanto, esta é a versão mais utilizada no atendimento ao utente, envio e receção de encomendas e gestão de reservas. Por outro lado, no SIFARMA 2000 ainda são realizadas algumas ações, particularmente, nos processos de gestão da farmácia, tais como, gestão de stocks e validades, devoluções de produtos, conferência de receituário e faturação, e eventualmente também alguns atendimentos.

Para além deste software existe um sistema de videovigilância, apenas acessível ao responsável pelo mesmo.

## **2.5. Recursos Humanos**

A FMT integra no seu quadro 5 Farmacêuticos, 1 Técnico de Farmácia, 1 Técnica de Limpeza e 1 Contabilista. Esta equipa de profissionais de saúde é dotada de dinamismo, qualidade, inovação e sempre pronta a satisfazer as necessidades dos seus utentes. A equipa é constituída pelos seguintes profissionais:

- **Dr.<sup>a</sup> Maria Octávia Vaz- Diretora Técnica**
- **Sr. José Campos- Responsável pela Gestão Financeira e Contabilidade**
- **Dr. Fernando Campos- Farmacêutico Adjunto Substituto**
- **Dr.<sup>a</sup> Andreia Abrantes- Farmacêutica Substituta**
- **Dr.<sup>a</sup> Vânia Neves- Farmacêutica Substituta**
- **Dr. Miguel Vaz- Farmacêutico Substituto**
- **Dr. Pedro Amaral- Farmacêutico**
- **Sr. João Alves- Técnico de Farmácia**
- **D. Altina- Técnica de Limpeza**

O quadro farmacêutico encontra-se em concordância com o artigo 23º do Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012 de 1 de agosto [2] [6].

A diretora técnica - Dr.<sup>a</sup> Maria Octávia Vaz - zela pelo cumprimento das alíneas do artigo 21º do Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto [2]:

- 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.

Toda a equipa técnica da farmácia revela interesse para com a sua formação contínua, participando continuamente em cursos de formação científica acerca dos mais diversos assuntos, o que assegura um constante desenvolvimento a nível profissional. No decorrer do meu estágio participei em várias formações, entre elas, formações do Grupo Mais Farmácia, formações sobre a COVID-19, formações do Programa FIT, e inúmeros webinars que foram surgindo em datas próprias.

## **2.6. Programa Kaizen**

O Kaizen consiste numa melhoria contínua para todas as pessoas, todos os dias em todas as áreas. Aplicado à farmácia, o Kaizen tem como objetivos melhorar a rentabilidade, a capacidade de resposta aos clientes, reduzir o desperdício da atividade operacional e implementar uma cultura de melhoria contínua. Para tal, a Glintt presta um serviço de consultoria e gestão às farmácias comunitárias aderentes.

O Kaizen apresenta vários níveis de intervenção sendo a organização da equipa e do espaço de trabalho um dos principais focos para melhoria nas farmácias.

De forma a garantir o envolvimento dos seus colaboradores existe na FMT um espaço onde se encontra um quadro, o Quadro Kaizen, que serve como suporte visual e incorpora, fotografias da equipa, missão da farmácia, agenda, presenças, indicadores, plano de ações, sugestões de melhoria, área de comunicação, campanhas, calendário de eventos e plano de tarefas. Semanalmente são também realizadas reuniões de 10-15 minutos focalizadas no planeamento, indicadores e ações de melhoria.

O desenvolvimento e otimização destes aspetos inerentes ao funcionamento da farmácia permitem melhorar a qualidade dos serviços prestados.

### **3. Informação e Documentação Científica**

No decorrer da sua profissão, os farmacêuticos têm o dever de atualizar os seus conhecimentos a nível técnico-científico, quer seja por iniciativa própria, quer seja por incentivo da entidade patronal. No exercício da sua profissão, o farmacêutico é regularmente confrontado com situações em que se torna necessário selecionar criteriosamente a informação a prestar aos utentes, recorrendo desta forma a diversas fontes de informação científica para apoiar o seu aconselhamento, de modo a prestar cuidados de saúde diferenciados e de valor acrescentado para os utentes. Torna-se por isso imperativo aceder a fontes de informação credíveis, atualizadas e de qualidade.

Neste sentido, e de forma a garantir a tomada de decisões informadas e autónomas, existe na FMT em formato físico e digital uma biblioteca onde constam diversas publicações científicas à disposição de todos os colaboradores, na qual se engloba a Farmacopeia Portuguesa (FP) e o Prontuário Terapêutico (PT) que constituem documentos obrigatórios a existir na farmácia de acordo com Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto. Para além destes documentos obrigatórios, existem algumas publicações recomendadas como o Formulário Galénico Português (FGP), o Manual das Boas Práticas em Farmácia Comunitária, o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o Dicionário de Termos Médicos, o Índice Nacional Terapêutico, o Simposium Terapêutico e os procedimentos operativos concebidos pelos farmacêuticos da FMT [2] [7].

Atualmente, e com a facilidade de acesso à informação online, existe ainda a possibilidade de a qualquer momento estabelecer contacto com diversos centros de informação e bases de dados, tais como o CEDIME (Centro de Informação do medicamento da Associação Nacional de Farmácias) e o Infomed (Base de dados de medicamentos de uso humano do INFARMED, I.P.) para esclarecimento de quaisquer dúvidas que possam surgir.

Ao longo do presente estágio, foi possível verificar a distribuição de Circulares Informativas endereçadas à farmácia proveniente do INFARMED, I.P., titulares de AIM ou outras entidades, a fim de divulgar novas informações relativa aos medicamentos, tais como, a sua retirada do mercado e a comunicação da sua disponibilidade quando se encontram provisoriamente esgotados.

De salientar ainda, é a compilação de informação científica disponível no SIFARMA 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 contraindicações

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.

## **4. Medicamentos e outros produtos de saúde**

Sendo a profissão farmacêutica toda ela regulamentada, também os medicamentos e produtos de saúde encontram-se devidamente legislados, precisando o farmacêutico de conhecer e manter-se atualizado relativamente à legislação aplicada.

De acordo com o Estatuto do medicamento [8]:

“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;

É importante salientar que os medicamentos não devem ser confundidos com dispositivos médicos, suplementos alimentares ou cosméticos, pois diferem a nível da composição, modo e objetivo de utilização. Por esta razão, a farmácia é organizada, intuitivamente, de uma forma que permita ao farmacêutico promover o uso racional e seguro dos produtos de saúde conforme decretado no Estatuto do Medicamento.

A maioria dos medicamentos e produtos de saúde que entram no circuito da FMT 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 direcionam para a ficha do produto toda a logística relativa à estatística de vendas e histórico de compras, forma farmacêutica, informação científica, localização por área de aprovisionamento na farmácia, bem como stock mínimo e máximo, classificação farmacoterapêutica e Anatomical Therapeutic Chemical (ATC): estes sistemas de classificação permitem auxiliar os profissionais de saúde a fazer uma identificação mais rápida e fácil dos medicamentos [9][10]. O sistema de classificação ATC representa o sistema de classificação que a Organização Mundial de Saúde (OMS) adotou a nível internacional. Esta classificação tem por base uma hierarquia com cinco níveis diferentes para as substâncias ativas baseados nas suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas, sendo atribuído uma letra ou número a cada grupo ou subgrupo, concedendo assim um código para cada substância ativa:

Nível 1: grupo anatómico a que pertencem as substâncias ativas;

Nível 2: subgrupo terapêutico a que pertencem as substâncias ativas;

Nível 3: subgrupo farmacológico a que pertencem as substâncias ativas;

Nível 4: subgrupo químico a que pertencem as substâncias ativas;

Nível 5: nome da substância química [9].

Caso uma substância ativa possa apresentar duas ou mais dosagens ou vias de administração e possua uma finalidade terapêutica divergente, essa mesma substância irá deter mais do que um código ATC [9].

Exemplifico a aplicação do sistema de classificação ATC para o clotrimazol:

D - FÁRMACOS USADOS EM DERMATOLOGIA;

D01 - ANTI-FÚNGICOS DE USO DERMATOLÓGICO;

D01A - ANTI-FÚNGICOS DE USO TÓPICO;

D01AC - Derivados imidazólicos e triazólicos;

D01AC01 - Clotrimazol

No que concerne ao sistema de classificação farmacoterapêutico, disposto no Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março, compõe o sistema de classificação adotado pelos instrumentos oficiais de auxílio à prescrição, tal como o Prontuário Terapêutico, encontrando-se também disponível para consulta no SIFARMA [10].

Exemplifico a aplicação do sistema de classificação farmacoterapêutico para o clotrimazol, que neste caso estaria incluído no ponto 13.1.3:

13.1 – Anti-infecciosos de aplicação na pele:

13.1.1 – Antissépticos e desinfetantes;

13.1.2 – Antibacterianos;

13.1.3 – Antifúngicos;

13.1.4 – Antivíricos;

13.1.5 – Antiparasitários.

13.2 – Emolientes e protetores:

13.2.1 – Emolientes;

13.2.2 – Preparações barreira;

13.2.3 – Pós.

13.3 – Medicamentos queratolíticos e antipsoriáticos:

13.3.1 – De aplicação tópica;

13.3.2 – De ação sistémica.

13.4 – Medicamentos para tratamento da acne e da rosácea:

13.4.1 – Rosácea;

13.4.2 – Acne:

13.4.2.1 – De aplicação tópica;

- 13.4.2.2 — De ação sistémica.
- 13.5 — Corticosteroides de aplicação tópica.
- 13.6 — Associações de antibacterianos, antifúngicos e corticosteroides.
- 13.7 — Adjuvantes da cicatrização.
- 13.8 — Outros medicamentos usados em dermatologia:
  - 13.8.1 — Preparações enzimáticas e produtos aparentados;
  - 13.8.2 — Anestésicos locais e antipruriginosos;
  - 13.8.3 — Preparações para verrugas, calos e condilomas;
  - 13.8.4 — Produtos para alopecia androgénica;
  - 13.8.5 — Imunomoduladores de uso tópico;
  - 13.8.6 — Produtos para as unhas.
  - 13.8.7 — Outros.

Dentro dos medicamentos, é de particular importância ter atenção a medicamentos com estatutos especiais, como os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, definidos no Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro [11]:

- 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 crucial durante o estágio ter presentes outros conceitos como [8]:

- “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;

No âmbito da preparação e manipulação de medicamentos, é importante saber distinguir:

- “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;

Um outro grupo particular de medicamentos que importa definir, em particular, na vertente da gestão de stocks são os rateados. Trata-se de um grupo de MSRM com disponibilidade reduzida por parte dos armazenistas a nível nacional. Por esta razão, apenas são acessíveis através de um pedido mensal por parte da diretora técnica, seguindo-se depois a sua distribuição pelas farmácias.

Neste seguimento, surgiu também a Via Verde do Medicamento, que engloba uma série de produtos que são escassos, sendo entregues com prioridade às farmácias que mais rapidamente os solicitem mediante apresentação de receita médica.

## **5. Aprovisionamento e armazenamento**

Atendendo ao facto de as farmácias comunitárias serem entidades privadas com capital e espaço limitado, é crucial haver um controlo apertado dos stocks e minuciosidade na escolha dos fornecedores. Não obstante, é fundamental garantir a acessibilidade dos utentes aos medicamentos e outros produtos de saúde, em tempo útil, de modo a não comprometer o seu estado de saúde.

### **5.1. Contacto com os fornecedores**

Relativamente à seleção de fornecedores, em geral, a Farmácia tem a liberdade de escolher aquele que lhe ofereça melhores preços e vantagens de entrega, sobretudo em aspetos como a periodicidade, variedade, proximidade da localização do armazém, condições de pagamento, bonificações, disponibilidade de produtos, política de devoluções e assistência à farmácia. A FMT tem dois fornecedores/armazenistas preferenciais: a Alliance Healthcare, S.A. (principal) e a Plural – Cooperativa Farmacêutica, Crl (secundário), que realizam até 2 e 3 entregas por dia, respetivamente. Caso estes armazenistas não consigam satisfazer algum pedido urgente, a OCP é o terceiro fornecedor preferido. Ocasionalmente, também se fazem pedidos diretos aos laboratórios, por exemplo no caso da Farmodiética para aquisição de produtos dietéticos e a Pierre Fabre para produtos de dermocosmética.

Para fazer a aquisição de medicamentos ou outros produtos de saúde, a Farmácia deve estabelecer um canal de contacto com um fornecedor e com ele negociar os preços a praticar. Seguidamente, procede-se à realização da encomenda, por diferentes modalidades: encomenda diária, encomenda instantânea e encomendas diretamente ao laboratório ou fabricante.

Cada produto existente na farmácia apresenta uma ficha onde consta o stock mínimo e máximo que deve existir, calculado com base no volume de vendas do produto. Quando o stock mínimo é atingido, automaticamente o SIFARMA sugere o pedido de um certo número de unidades necessárias para atingir o valor do stock máximo. O farmacêutico analisa a lista de produtos e as quantidades que o SIFARMA indica e de seguida faz a sua validação, para que a encomenda seja enviada eletronicamente ao fornecedor escolhido, e assim é feita a encomenda diária. É importante realçar de aquando da criação da ficha do produto definir à partida o seu stock mínimo e máximo de modo que, a sua reposição seja garantida.

A encomenda instantânea acontece aquando do atendimento, caso haja alguém produto que falte, por não existir stock ou porque não se prevê que chegue em breve, o sistema informático permite encomendar diretamente esse produto e reservá-lo ou não para o utente que desencadeou o pedido. Deste modo, sempre que uma encomenda deste tipo é detetada na área de rececionamento, qualquer operador pode de imediato pô-la de parte no módulo de gavetas já referido anteriormente. De salientar que, segundo a Deliberação n.º 1315/2019, de 17 de dezembro, do INFARMED, I.P. e tendo em conta o atual sistema de fornecimento de medicamentos às farmácias, se considera suficiente um período máximo de 12 h para conseguir fornecer ao utente um medicamento que se encontre esgotado na farmácia, mas não nos distribuidores. Na FMT a maioria destas encomendas chega na entrega seguinte, ou seja, em menos de 12 h.

Caso a apresentação de um medicamento se traduza na inviabilidade de satisfazer uma prescrição, por período superior a 12 horas após apresentação da mesma, de acordo com o Regulamento de Gestão da Disponibilidade do Medicamento vigorado na Deliberação nº93/CD/2019, as farmácias estão obrigadas a notificar o INFARMED,IP. , através da plataforma eletrónica. Esta notificação também se aplica em casos de medicamentos para os quais não é legalmente exigida uma prescrição [12].

A encomenda diretamente ao laboratório ou fabricante são úteis para produtos de venda sazonal, dermocosmética e ortopedia. Usualmente, estes produtos são encomendados anual, semestral ou trimestralmente, em grande quantidade, o que permite obter melhores condições de aquisição, nomeadamente vantagens ao nível do pagamento e bonificações.

Destaco ainda o projeto “Via Verde do Medicamento”, que consiste numa via excecional de aquisição de medicamentos pertencentes à lista anexa da Deliberação n.º 1157/2015, de 4 de junho (lista, que tem vindo a ser atualizada, com mais medicamentos, a última atualização foi em junho de 2021) com base numa receita médica válida sempre que a farmácia não possua stock dos mesmos aquando da solicitação pelo utente [12].

## 5.2. Receção de encomendas

O circuito de receção, armazenamento e gestão do medicamento e outros produtos de saúde, é um procedimento primordial para o bom funcionamento da farmácia. Os produtos são entregues na farmácia pelos armazenistas, em contentores que asseguram a sua integridade e devida conservação, juntamente com os produtos são também enviados os respetivos documentos originais e duplicados relativos à fatura ou guia de remessa.

Na FMT a receção de as encomendas é feita com recurso ao SIFARMA MA, no separador “Gestão de encomendas”, aqui podem ser consultadas todas as encomendas que foram efetuadas e que ainda se encontram por rececionar. Antes de rececionar a encomenda deve-se conferir que na fatura consta o nome da farmácia, com a respetiva morada, de maneira que não haja enganos de entrega, bem como a data. A receção de encomendas inicia-se com a leitura dos números da encomenda que constam na fatura, de modo que se possa obter o documento, procedimento feito automaticamente pelo SIFARMA, que indica posteriormente os produtos que fazem parte da encomenda.

Durante a conferência, cada produto é submetido a uma leitura com recurso a um leitor ótico ou manualmente inserindo o seu CNP, sendo feita a verificação das quantidades, isto é, se as unidades lidas estão em conformidade com as que se encontram faturadas, prazos de validade, preços, nomeadamente, o preço de venda ao público (PVP) e o preço de venda à farmácia (PVF), descontos e eventuais taxas aplicadas. Simultaneamente, deve-se averiguar o bom estado da encomenda e a integridade de todos os produtos. Antes de validar a encomenda deve-se confirmar se não há alertas visíveis, e se o valor faturado total presente no sistema informático e o nº total de unidades coincidem com os da fatura, e certificar se não existem taxas adicionais. Após confirmar os dados de faturação, caso existam MNSRM na encomenda, ainda tem que se fazer a sua revisão de preços com base no PVF, a margem de lucro definida pela farmácia e o IVA aplicado, de seguida efetua-se a etiquetagem dos produtos sem preço impresso na cartonagem (PIC) e por fim o seu aprovisionamento.

Após a validação e confirmação da receção da encomenda, o SIFARMA gera automaticamente a listagem dos produtos em falta, sendo possível encomendar novamente os mesmos ao armazenista, que por defeito na FMT é sempre a *Alliance Healthcare*.

Os procedimentos descritos anteriormente, realizam-se várias vezes ao dia na FMT, que faz uma reposição do seu stock tendo em conta as necessidades dos utentes.

### **5.3. Armazenamento**

Outro dos fatores cruciais na gestão do aprovisionamento, é a garantia da localização apropriada a cada produto. Assim após a receção da encomenda, todos os medicamentos e produtos de saúde são armazenados nos devidos locais. Como já referido anteriormente, a FMT detém na zona do armazém dois armários, um para medicamentos genéricos e outro para os medicamentos com o nome comercial, sendo o seu armazenamento feito por ordem alfabética de DCI e marca, respetivamente. A esta gestão de aprovisionamento, excetuam-se os produtos termolábeis que assim que chegam à farmácia são colocados no frigorífico devido às suas condições especiais de conservação. O armazenamento de todos os produtos assenta no princípio “first expire first out”, assegurando que os produtos com prazo de validade mais curto são dispensados em primeiro lugar.

Outra exceção são os produtos que se encontram reservados para determinados utentes, sendo o seu armazenamento feito num módulo com gavetas destinado para tal. Esta gestão de aprovisionamento tem como objetivo tornar mais fácil a procura dos mesmos aquando da sua dispensa ao utente.

Durante o meu período de estágio, executei diariamente a tarefa referida, estando em constante familiarização com espaço da farmácia e os respetivos locais de armazenamento dos produtos, contribuindo no atendimento a nível da dispensa dos medicamentos, pois a procura torna-se mais fácil e intuitiva.

No que respeita ao MEP, o seu armazenamento é realizado de igual forma, isto é, de acordo com os mesmos critérios aplicados aos restantes medicamentos. Esta decisão assenta no facto destes medicamentos serem muitas vezes associados a atos ilícitos, podendo ocasionar situações de invasão ou assalto á farmácia. Desta maneira é mais difícil de serem encontrados, uma vez que não partilham todos um local em comum.

### **5.4. Controlo de Prazos de validade**

A verificação dos prazos de validade é um procedimento basilar que permite assegurar a máxima eficácia e segurança dos produtos no momento da sua dispensa. Esta é uma tarefa realizada mensalmente com base numa lista, gerada pelo SIFARMA 2000, dos produtos a expirar nos 2 meses seguintes.

Posteriormente, é realizada uma contagem física da quantidade de cada produto presente na listagem e certificar se o prazo de validade real do produto coincide com o que constava no sistema informático, sendo prontamente corrigido caso tal não

acontecesse. Se algum dos produtos apresentava prazo de validade expirado ou cujo prazo expirasse brevemente, estes eram recolhidos do local e colocados numa caixa própria para o efeito de uma posterior devolução ao respetivo fornecedor.

## **5.5. Devoluções e Reclamações**

Por vezes existe a necessidade de devolver os produtos adquiridos e vários são os motivos que podem justificar essas devoluções nomeadamente, prazo de validade ultrapassado ou prestes a terminar, embalagem danificada ou incompleta, pedidos de recolha de certos lotes por parte do INFARMED, I.P., dos armazenistas ou do próprio titular de AIM por inconformidade ou efeitos adversos graves, o aspeto do produto estar alterado, ausência de encomenda/faturação, necessidade de remarcação do preço de venda ao público (PVP) e por fim 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 o fornecedor a que se quer devolver o produto em causa, que quantidade se pretende devolver, qual o motivo da devolução e a encomenda e origem do mesmo, ou seja, o nº da fatura. Este documento deve ser impresso em triplicado, carimbado e assinado pelo farmacêutico que realizou a devolução, posteriormente deve ser 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 (triplicado) deve permanecer na farmácia e ser carimbada pelo representante do fornecedor, servindo como prova da sua recolha, e aguardar a regularização. No caso de pedidos de devolução diretos ao laboratório, normalmente entrega-se a documentação e o produto em causa diretamente aos representantes da empresa.

Por fim, como resultado das devoluções, os armazenistas podem aceitar o produto trocando-o por outro que esteja nas condições corretas de embalagem e que apresente validade superior, podem devolver o valor do produto em crédito (nota de crédito), ou então rejeitar o pedido da farmácia e devolver o mesmo produto, sendo feita uma quebra de stock para o produto.

Ao longo do presente estágio tive a oportunidade de fazer várias devoluções e de as regularizar com as respetivas notas de devolução, bem como efetuar reclamações aos armazenistas por via telefónica nas situações em que os produtos eram faturados, mas não constavam nas encomendas rececionadas.

A título de exemplo, refiro alguns dos medicamentos por mim devolvidos na sequência de pedidos de recolha dirigidos à farmácia: Nimesulida Labesfal 100 mg e Champix® (0,5 mg) + (1 mg).

## **5.6. Controlo de Temperatura e Humidade**

De forma a garantir uma boa conservação do medicamento para posterior dispensa ao utente este deve ser controlado rigorosamente a nível do seu acondicionamento. Por esta razão, segundo as orientações legais [14], a FMT dispõe de um sistema de monitorização automático da temperatura e humidade com recurso a termohigrómetros Testo Saveris 2® distribuídos, nos diversos espaços da farmácia, nomeadamente a sala de atendimento ao público, armazém, frigorífico e laboratório, e que faz medições constantes e registos periódicos ao longo do dia e, semanalmente, o DT analisa, interpreta e valida os registos [15]. Os registos ficam automaticamente guardados na nuvem online, permitindo posterior consulta sempre que necessário.

Os valores de referência para temperatura no interior do frigorífico devem estar entre os 2 e 8°C, e nas restantes zonas da farmácia entre os 15 e 25°C. Quanto à humidade relativa os valores devem estar compreendidos entre 30 a 60%. É de salientar, caso os valores registados estejam próximos ou ultrapassem os valores-limite definidos, é imediatamente emitido um alerta por correio eletrónico ou mensagem de texto para o telemóvel do farmacêutico responsável.

## **6. Interação farmacêutico-médico-utente**

### **6.1. Atendimento ao público**

Um dos atos farmacêuticos de maior relevância tem lugar na zona do atendimento ao público. A interação com os utentes implica em simultâneo: conhecimentos científicos sólidos sobre os medicamentos e outros produtos de saúde, domínio do sistema informático e capacidade de comunicação com as pessoas.

Após 1 mês de estágio na FMT, em que acompanhei de perto os farmacêuticos da equipa durante o seu exercício de atendimento ao público com o objetivo de ganhar alguma confiança para a etapa posterior de interação com o utente, foi-me dada autonomia para também eu iniciar esta função, estando a equipa da farmácia sempre

disponível para me apoiar e orientar, solucionando qualquer dúvida que surgia durante os meus atendimentos. Para que tal acontecesse com segurança e rigor, foram-me disponibilizados protocolos de indicação farmacêutica que a FMT 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, tendo como fim promover sua saúde e bem-estar, bem como o uso racional do medicamento. Com a prática do atendimento, a abordagem ao utente tornou-se mais clara, tendo presente quais as perguntas certas a fazer, em que fármacos aconselhar numa primeira linha e em que momento é adequado referenciar as situações ao médico.

Na FMT 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”. A função do farmacêutico comunitário, enquanto agente influente na salvaguarda da saúde pública, não se pode limitar apenas à dispensa de medicamentos, devendo atuar ativamente e com elevado grau de responsabilidade como um conselheiro especializado dos utentes relativamente ao uso seguro e racional dos medicamentos, direcionando o seu foco para a identificação e acompanhamento das necessidades próprias do cidadão em geral e colocando o bem-estar dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais [16]. É, no entanto, de senso comum, a importância do equilíbrio financeiro numa farmácia. Os seus colaboradores devem estar alerta para optarem, sempre que possam, por produtos que garantam uma maior rentabilidade, desde que estes componham o mesmo grupo homogéneo/de biossimilares.

É no atendimento que, a meu ver, o farmacêutico comunitário, se depara com os principais desafios, sobretudo na capacidade de adaptação do discurso e postura ao nível sociocultural de cada utente, por isso não é de todo razoável assumir uma atitude mecanizada. É ainda importante demonstrar interesse e escutar ativamente os utentes, criando espaço para que possam ser feitas questões e colocadas dúvidas, aspeto este crucial para quebrar quaisquer barreiras de comunicação que possam existir, contribuindo para o estabelecimento de uma relação de confiança entre o farmacêutico e o utente. Ao longo do atendimento a informação oral deve ser complementada com informação escrita, como é o caso da posologia dos medicamentos, que era feita com recurso às faculdades do SIFARMA possibilitando a impressão de etiquetas personalizadas contendo a posologia recomendada, bem como incluir diversas frases pré-definidas com precauções e advertências relativamente ao uso dos medicamentos em questão, tarefa esta que realizei com bastante regularidade ao longo do estágio. Outro aspeto importante e essencial é garantir que o utente recebe e percebe o máximo da informação que lhe está a ser transmitida, pedindo por exemplo que o utente repita

as indicações, assim como apelar ao cumprimento do regime terapêutico instituído garantindo assim a efetividade e segurança do seu tratamento

Sendo a FMT, uma farmácia localizada num meio urbano com envolvente rural, em que a população é na sua grande maioria envelhecida e com um baixo grau de literacia, a linguagem a adotar por parte do farmacêutico também será a mais simples, clara e acessível.

O facto de a maior parte das pessoas pertencer a uma faixa etária mais elevada, também isso é significado de uma maior percentagem de doenças crónicas, tal como a hipertensão e diabetes, e outras surgindo inevitavelmente a polimedicação. Perante esta realidade, o farmacêutico tem a responsabilidade de permanecer alerta em relação a possíveis interações medicamentosas que possam existir dialogando com os utentes com o intuito de obter o seu histórico farmacoterapêutico e assim evitar que as interações ocorram.

Declaro que a fase de atendimento ao balcão foi sem dúvida muito enriquecedora, pois pude pôr em prática os conhecimentos desenvolvidos ao longo dos cinco anos do MICEF e principalmente adquirir uma enorme panóplia de competências, e ferramentas de comunicação e abordagem ao utente, em virtude das circunstâncias com as quais era confrontada diariamente na FMT, contribuindo sempre para a saúde e bem-estar dos utentes.

## **6.2. Farmacovigilância**

A farmacovigilância representa o conjunto de atividades desenvolvidas que visa melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública, através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos (RAM) [17]. As suspeitas de reações adversas podem ser notificadas por profissionais de saúde como médicos, farmacêuticos, enfermeiros, médicos dentistas ou técnicos de farmácia, e por utentes.

Estando os farmacêuticos intimamente relacionados com a prática da farmacovigilância, é seu dever permanecer alerta e intervir, proativamente, sempre que receba alguma queixa, por parte do utente, de possíveis reações adversas que possam advir do uso do medicamento. A sua notificação é vital para garantir a monitorização contínua da segurança dos medicamentos existentes no mercado, e implementação de medidas que permitam minimizar o risco da sua ocorrência.

As notificações de RAM são realizadas no “Portal RAM” da página do INFARMED IP, e para tal basta aceder ao separador "Notificar Reação", preenchendo, os campos com

toda a informação possível, e por fim submeter. Na página são disponibilizados dois formulários, um destinado a profissionais de saúde e outro aos utentes [17].

Ao longo do estágio, não realizei nenhuma notificação de RAM.

### **6.3. Relações interprofissionais**

Por vezes, existe a necessidade de interagir com outros profissionais de saúde, quer em contexto de colaboração profissional como no atendimento. Também os farmacêuticos devem, enquanto parte integrante da equipa multidisciplinar em saúde, trabalhar cada vez mais próximos por um objetivo igual: a saúde dos utentes. Não raras as vezes, os farmacêuticos da FMT 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.

### **6.4. Gestão de resíduos e responsabilidade ambiental**

Recentemente temos acompanhado o crescimento, a um ritmo acelerado, da produção de resíduos por parte da sociedade. Também os resíduos dos medicamentos englobam grande parte desta fatia, já que o seu consumo tem vindo a crescer gradualmente.

Os medicamentos acarretam consigo um enorme impacto ambiental, podendo conduzir à contaminação do solo e água e transmitindo a sua toxicidade para os seres vivos, por isso urgiu a necessidade de os recolher de forma seletiva e devidamente controlada, que acabou por se traduzir na criação da VALORMED a nível nacional [18].

Os resíduos produzidos na FMT podem ser categorizados em três tipos: resíduos sólidos urbanos, cuja eliminação fica a cargo da auxiliar da limpeza; resíduos cortantes, perfurantes e de risco biológico, provenientes do GAP; e resíduos de embalagem e medicamentos fora de uso geridos pela VALORMED.

A VALORMED é uma sociedade, criada em 1999, responsável pela gestão dos resíduos de embalagem e medicamentos fora de uso, constituída pelos diversos agentes da cadeia do medicamento, nomeadamente a APIFARMA, a ANF e a GROQUIFAR. A farmácia dispõe de contentores da VALORMED, onde os utentes podem colocar os seus medicamentos fora de prazo, embalagens vazias ou medicamentos que já não têm utilidade, sendo posteriormente recolhidos [18]. O farmacêutico tem a responsabilidade de alertar os utentes para a entrega das embalagens na farmácia, de maneira a promover a segura eliminação dos resíduos. Quando os contentores de

recolha estão cheios, são selados e a sua recolha é processada no SIFARMA 2000, sendo necessário introduzir o respetivo nº de série. Seguidamente, o talão impresso, que deve ser assinado pelo farmacêutico responsável pela dispensa, acompanha o contentor aquando da sua entrega aos distribuidores dos medicamentos, sendo, na FMT, a recolha dos contentores assegurada pelos armazenistas. Mais tarde, são transportados para um centro de triagem, onde são separados para seguirem para reciclagem ou incineração [19].

Os medicamentos ou matérias-primas que se tornem inutilizáveis antes de serem vendidos e que não possam ser devolvidos ao fornecedor ou laboratório são tratados como quebras e entregues para eliminação.

No presente estágio tive a oportunidade de efetuar o fecho e dispensa de contentores de recolha por diversas vezes, assim como auxiliar os utentes sempre que surgiam dúvidas acerca do que podia ser descartado nos mesmos.

## **7. Dispensa de medicamentos**

Uma das funções mais importantes do farmacêutico comunitário é a dispensa de medicamentos e a monitorização da sua utilização. Quanto à sua dispensa ao público, os medicamentos podem ser classificados em Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).

A dispensa de medicamentos é o ato profissional desempenhado pelo farmacêutico em que, após uma rigorosa avaliação da medicação e da situação de cada utente, este cede o medicamento mediante apresentação de uma receita médica válida ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, atendendo sempre ao uso correto e racional do mesmo [14].

Um dos pontos-chave, no ato da dispensa, é a transmissão por via oral e escrita da posologia, modo de administração, precauções de utilização, contraindicações, interações, efeitos adversos, indicações terapêuticas e duração do tratamento. A informação escrita permite ao utente e a quem o rodeia acesso à informação essencial sobre o tratamento, a qualquer momento posterior à dispensa.

No caso do MSRM, para além desta informação, é também importante comunicar ao utente qual “o medicamento comercializado que seja similar ao prescrito e apresente o preço mais baixo” [20]. É de carácter obrigatório, a farmácia ter em stock, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de

entes os que correspondam aos cinco preços mais baixos (PVP) de cada grupo homogéneo [20].

Na realidade atual das farmácias, para a dispensar medicamentos é necessário que haja um domínio no programa informático. Na FMT aprendi como trabalhar no módulo de Atendimento no SIFARMA 2000 e no SIFARMA MA, sendo este último utilizado com mais regularidade.

O SIFARMA 2000 apresenta diversas modalidades para realizar os atendimentos: sem participação, para a dispensa de MNSRM, produtos de dermocosmética, suplementos alimentares, dispositivos médicos ou outros produtos que não necessitem receita médica; com participação, para processar receitas médicas, de qualquer tipo de produto; suspensas, em casos que o utente necessite de um medicamento ou outro produto sujeito a receita médica, de forma a dar continuidade a um tratamento mas que no momento não possua ainda a receita; serviços, para proceder à faturação de um serviço que lhe foi prestado na farmácia; e por fim, devoluções.

No SIFARMA MA, o atendimento apresenta apenas duas modalidades: com e sem receita médica. Importa referir que a cada um dos componentes anteriormente referidos se pode atribuir os dados de um utente, e que o adquirente (cliente pagador) pode ser diferente do utente, o que auxilia a emissão de faturas com os dados de cada utente, independentemente do pagador. Os serviços prestados na farmácia são englobados no componente sem receita médica, assim como as vendas suspensas. As devoluções, regularizações de vendas de produtos participáveis, entrega de reservas e regularização de conta corrente continua a ser possível efetuar.

Recentemente, entrou em vigor a nova Diretiva dos Medicamentos Falsificados da União Europeia, que vem alterar o circuito do medicamento. Estes 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 [21] e traduz-se em adaptações a nível da: receção da encomenda, em que os dispositivos de segurança devem ser conferidos unidade a unidade; impedimento da dispensa de medicamentos com código bidimensional inativo/bloqueado; e verificação de embalagem a embalagem durante a dispensa, para desativação do dispositivo de segurança.

Apesar de considerar ser importante, conhecer as “Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde” e as regras de prescrição, ter a oportunidade de

exercer a dispensa, e conseguir pôr a prática estes conhecimentos é essencial para a sua melhor consolidação.

### **7.1. Sujeitos a receita médica**

Como o próprio nome indica, os MSRM apenas podem ser dispensados ao utente perante apresentação de uma receita médica válida para tal. Para que sejam considerados MSRM, devem preencher uma das seguintes condições: possam constituir, direta ou indiretamente, um risco, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; sejam com frequência utilizados em quantidade considerável para fins diferentes daquele a que se destinam, se daí puder resultar qualquer risco, direto ou indireto, para a saúde; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade e ou efeitos secundários seja indispensável aprofundar; sejam prescritos pelo médico para serem administrados por via parentérica, conforme previsto no ponto nº 1 do artigo 114º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto [8].

Atualmente em Portugal existem três modelos de receituário, sendo eles a prescrição manual, a prescrição eletrónica materializada e a prescrição eletrónica desmaterializada, com os quais entrei em contacto ao longo do presente estágio [20]. A existência destes três modelos, está relacionada com a crescente vontade do Serviço Nacional de Saúde (SNS) em promover a desmaterialização progressiva que está inerente à entrega do medicamento ao utente, desde a prescrição, dispensa até à conferência de receituário. Com isto, pretende-se minimizar os erros que muitas das vezes constituem entraves no ato da dispensa, nomeadamente na dificuldade de interpretação da caligrafia do médico prescriptor por parte do farmacêutico, o que compromete o tratamento instituído [22].

Os procedimentos internos da FMT, para o ato dispensa, baseiam-se nas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF) [14] e descrevem o seguinte: no caso das receitas manuais, é particularmente importante verificar: o nome e número nacional do utente, assim como o 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, representado pelas letras “R” no caso de utentes pensionistas ou “O” para utentes abrangidos por outro regime especial de participação, identificado por menção ao respetivo diploma legal (despacho que o estabelece); data de prescrição, vinheta do médico prescriptor e respetiva assinatura. No entanto, é importante salientar que 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 outras situações até 40 receitas/mês conforme descrito nos artigos 5º e 8º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de Julho, devidamente alterada pelo artigo 2º da Portaria n.º 284-A/2016 de 5 de Novembro [22] [23]

O BPF, também refere a importância da avaliação farmacoterapêutica da prescrição, indicação/automedicação pelo farmacêutico. Uma vez que, a interpretação crítica das prescrições médicas conduz a uma minimização de potenciais erros, que em alguns casos, podem dever-se certos parâmetros administrativos como a colocação das vinhetas ou o assinalar das exceções legais para a prescrição manual. Por vezes, também se podem verificar erros na dosagem ou na própria forma farmacêutica.

Um erro muito comum, é a incorreta prescrição de medicamentos para utentes ao abrigo de certos acordos existentes com o SNS e com outros subsistemas, não permitindo deste modo, a comparticipação e por conseguinte, o comprometimento da eficiência do tratamento, pelo que o farmacêutico deve estar alerta e pronto a solucionar alternativas com vista ao bem-estar do utente. Após a dispensa, todo o receituário manual é duplamente verificado para garantir a sua validade e autenticidade [22].

As receitas médicas devem conter a denominação comum internacional (DCI), a dosagem, forma farmacêutica e número de embalagens a dispensar. Em certos casos, o médico pode prescrever o medicamento por nome comercial, mas só se não houver genéricos dessa substância ativa ou se aplicar uma das seguintes exceções: a.) prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, estando estes presentes numa lista anexa da Deliberação n.º 70/CD/2012 definida pelo INFARMED, IP. - 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.

Na fase da entrega do medicamento/produto prescrito, indicado ou em automedicação, é relevante conferir as quantidades a dispensar e a data de validade das mesmas, pois no caso das prescrições manuais, estas apresentam uma validade de 30 dias a partir do dia da sua emissão. Nas receitas eletrónicas materializadas e manuais, podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita e 2 embalagens por medicamento [20]. No entanto, as receitas eletrónicas materializadas podem ser renováveis nos casos em que estejam presentes medicamentos para tratamentos de longa duração, podendo ter até três vias e assumindo uma validade de

seis meses. 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 tratar 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 uma quantidade superior, caso o médico prescreva uma posologia que assim o determine, se se tratar de um doente crónico estabilizado, se o utente tiver que se ausentar de uma forma prolongada do país, caso haja extravio, roubo ou perda do medicamento ou que o utente tenha dificuldade em deslocar-se à farmácia [20].

As prescrições eletrónicas desmaterializadas podem apresentar-se na forma de guia de tratamento, contendo todos os códigos necessários para aceder informaticamente à receita e os medicamentos acompanhados da posologia preconizada e respetiva validade da prescrição, ou mensagem de texto que apresenta apenas os referidos códigos.

Após a validação da prescrição, procede-se à leitura ótica dos medicamentos a dispensar e presta-se toda a informação considerada indispensável ao utente para o uso correto e racional dos medicamentos, conforme referido anteriormente no presente relatório.

Se se tratar de uma prescrição manual, é ainda necessário proceder à impressão do verso da receita e solicitar a assinatura da mesma por parte do utente, ficando a receita na farmácia para posterior conferência do receituário.

## **7.2. Regimes de Participação**

O Serviço Nacional de Saúde (SNS) é, na maioria dos casos, a entidade financeira responsável pela participação. O regime geral de participação é feito, dependendo da classificação farmacoterapêutica dos medicamentos, em que o Estado paga uma percentagem do seu PVP. No escalão A, o Estado paga 90% do PVP pois trata-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 participação é de 15%, consoante a indicação dos medicamentos aí incluídos. A Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho define quais os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos que integram os escalões. Os escalões de participação variam de acordo com as indicações terapêuticas do medicamento, a sua utilização, as entidades que o prescrevem e o consumo acrescido por doentes que possuem determinadas patologias [24].

Para além deste regime, existe o regime excepcional de participação (antigamente designado de regime especial), no qual estão previstos dois tipos de participação:

em função dos beneficiários e em função da patologia e de grupos especiais de utentes, devidamente definidos pelo INFARMED, I.P.

Não obstante, há também planos especiais aplicados à comparticipação de outros produtos de saúde, como os dispositivos médicos. Nos comparticipados a 100 % incluem-se agulhas, seringas, lancetas utilizadas para o autocontrolo da Diabetes Mellitus, produtos dietéticos com carácter terapêutico e dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados e/ou com incontinência/retenção urinária; nos comparticipados a 85 % incluem-se as tiras teste igualmente usadas para o autocontrolo da Diabetes Mellitus; e por fim nos comparticipados a 80 % estão incluídas câmaras expansoras [20].

Para além do regime da comparticipação principal, há regimes de complementaridade assegurados por outros organismos, tais como os Serviços de Assistência Médico Social (SAMS) do Sindicato da Banca, Seguros e Tecnologias-MAIS Sindicato, Medis/CTT, Seguradoras Unidas, entre outros. Nestes casos o utente beneficiado deve apresentar um cartão identificativo que comprove ser beneficiário do organismo em questão, sendo efetuada a sua leitura ótica. Se se tratar de uma receita desmaterializada, no final do atendimento é impresso um talão, que comprova a comparticipação complementar realizada, sendo este documento assinado pelo utente para que, mais tarde, seja enviado ao respetivo organismo responsável. Caso se trate de uma receita materializada, o utente deve igualmente assinar, no entanto, é necessário fotocopiar a receita para que, o talão que comprova a comparticipação seja impresso no verso da receita fotocopiada, sendo o original enviado para o organismo principal e a fotocópia para o organismo complementar.

Além dos planos anteriormente referidos, e tendo em conta que a vila do Tortosendo se apresenta como uma das vilas do concelho da Covilhã marcadas por um passado ligado há indústria têxtil, pude verificar com bastante regularidade a apresentação de prescrições contendo a Portaria n.º 287/2016 de 10 de novembro (plano LA), referente aos pensionistas e futuros pensionistas que tenham descontado até 1984 para o Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios [25].

Ao longo do estágio, constatei que na dispensa de medicamentos comparticipados, os planos que foram surgindo com maior frequência foram: o plano 01, que corresponde ao regime geral de comparticipação pelo SNS; plano 48 (regime excecional de comparticipação do SNS para utentes reformados /pensionistas) e plano 45 (regime excecional de comparticipação pelo SNS para medicamentos com diplomas ou portarias associadas).

Tendo em conta, a quantidade imensa de planos de comparticipação existentes, este foi uns dos componentes durante os atendimentos mais desafiantes e em que senti mais

dificuldade numa fase inicial, pelo que o contacto diário com os diversos planos e o apoio e ajuda prestada pela equipa técnica da FMT contribuíram ao longo do tempo para uma melhoria notória na autonomia durante a execução da referida tarefa.

### **7.3. Sujeitos a médica especial: Psicotrópicos e Estupefacientes**

Existem determinados medicamentos, que devido à natureza das substâncias que o constituem, estão sujeitos a um circuito mais apertado que exige uma prescrição feita através de uma receita médica especial. Subordinados a este tipo de prescrição incluem-se os medicamentos que preenchem, no mínimo, um dos seguintes princípios: contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável; possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizados para fins ilegais; contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior, conforme previsto no artigo 117º. do Decreto-Lei nº. 176/2006, de 30 de agosto [8].

A dispensa de psicotrópicos/estupefacientes, acarreta assim um controlo bastante rigoroso por motivos científicos e legais. Neste seguimento, existem alguns procedimentos excepcionais como [20]:

- Conferir se a receita, caso seja materializada está identificada como sendo do tipo “RE” e se apenas tem prescrito o medicamento em causa. No caso de ser desmaterializada, verificar se a linha de prescrição está identificada como sendo do tipo “LE” [22].
- Aquando da dispensa, devem ser preenchidos todos os dados do registo relativos ao utente ou de no caso de ser uma pessoa diferente, também devem constar os dados do adquirente/cliente pagador. Este registo é composto por um formulário que inclui 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 duplamente conferidos pelo farmacêutico. Para além disso, no final do atendimento é emitido um documento, em formato de talão, correspondente ao registo do MEP dispensado que deve permanecer arquivado na farmácia em local próprio durante um período de três anos, que regista 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;

- Registo mensal de entradas e saídas de psicotrópicos e estupefacientes;
- Controlo do receituário – envio mensal ao INFARMED, I.P. das receitas manuais digitalizadas e do registo de saídas relativamente às substâncias presentes nas tabelas I, II-B e II-C presentes no Decreto-Lei nº. 15/93, de 22 de janeiro [11], referentes a estupefacientes e psicotrópicos, até ao dia 8 do mês seguinte. Também os mapas de balanço devem ser enviados para o INFARMED, I.P., sendo que neste caso a data-limite é o dia 31 de janeiro do ano seguinte e para além das substâncias pertencentes às tabelas anteriormente referidas, são também incluídas as substâncias mencionadas nas tabelas III e IV respeitantes às benzodiazepinas. A farmácia necessita ainda de manter em arquivo todos estes documentos durante um período de três anos.

#### **7.4. Não sujeitos a receita médica- Automedicação e Indicação Farmacêutica**

A dispensa e aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), faz parte das tarefas diárias dos farmacêuticos e permite, tendo em conta as diversas situações, solucionar o problema com base nos conhecimentos científicos que o farmacêutico é dotado. Os MNSRM mais dispensados incluem, especialidades farmacêuticas com propriedades antipiréticas, anti-inflamatórias, antieméticas, expetorantes, anestésicas, analgésicas, antivíricas, antibacterianas e antifúngicas tópicas, anti-histamínicas, protetoras da mucosa gástrica, antissépticas, laxantes, venotrópicas, entre outras.

Neste grupo de medicamentos, estão englobados um outro grupo de medicamentos designados por medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM – EF). Incluídos na chamada “Terceira lista de medicamentos”, estes são substâncias cuja dispensa não pode ser efetuada em locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (como por exemplo, em parafarmácias), uma vez que requerem cuidados especiais pelo seu perfil de segurança ou indicações terapêuticas. Atualmente nesta lista constam, 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 [26]. Realço que as situações passíveis de automedicação em Portugal encontram-se definidas pelo Despacho nº. 17690/2007, de 23 de julho [27].

Atualmente, a automedicação é algo cada vez mais banalizado, sobretudo nas camadas mais jovens, tendo este grupo etário ganho mais confiança na informação que vê na

internet, ao ponto de se autodiagnosticarem e medicarem. Algumas vezes, os utentes acertam e quando vêm à farmácia, até já apresentam uma melhoria das condições patológicas. No entanto por vezes não acontece isso, sendo particularmente importante consciencializar os utentes para o perigo da automedicação por longos períodos ou o próprio recurso a MSRM. Tendo em conta esta realidade, deve-se ter em atenção que ao fazer a dispensa de um medicamento, seja ele MNSRM ou MSRM, a mesma só deve ser efetuada após averiguação das motivações do uso, despiste de outras causas e reforçada com a informação relativa a precauções e contraindicações.

Deste modo, o farmacêutico desempenha um papel central na racionalização da automedicação, na medida em que se assume como o profissional mais próximo do utente e com o qual este mais se relaciona aquando da escolha do medicamento mais adequado, considerando também a possibilidade de recomendar medidas não farmacológicas apropriadas ou referenciar para o médico quando entender que a situação assim o exige.

Ao longo do estágio na FMT, tive a oportunidade de consultar diversos protocolos e normas de orientação terapêutica referentes à dispensa de MNSRM no alívio de diversas condições clínicas comuns, elaborados para melhor apoiar a decisão farmacoterapêutica do farmacêutico numa situação de aconselhamento ao utente. Esta foi uma das tarefas que senti mais dificuldade em executar, mas prontamente encarei com dedicação e entusiasmo. A falta de experiência e de segurança no aconselhamento eram barreiras que se impunham, no entanto, o apoio cedido pela equipa técnica da FMT foi fundamental para assegurar que os utentes eram atendidos sem nunca descuidar na qualidade do aconselhamento prestado e contribuindo para a minha aprendizagem constante.

A título de exemplo, apresento três casos práticos que sucederam no decurso do estágio:

#### Caso prático 1:

No decurso do estágio, uma utente dirigiu-se à farmácia com o intuito de adquirir um medicamento para si pois estava com diarreia. Perguntei à utente a frequência das dejeções e a sua consistência, e há quanto tempo tinha surgido a diarreia, pelo que a utente me respondeu 2 a 3 dejeções de consistência mole e que tinha surgido há 2 dias. Dada a situação tentei perceber qual a causa da diarreia, questionando a utente acerca da alimentação nos últimos 3 dias e se tinha alguma intolerância alimentar, o que não se verificava. Posteriormente perguntei à utente se fazia alguma terapêutica crónica, pelo que a utente respondeu não, mas que andava a tomar um antibiótico que lhe havia sido receitado. Posto isto, comecei por sugerir uma solução de reidratação oral, a qual

expliquei como proceder para a sua preparação, dissolvendo as saquetas em água, e cujo objetivo era de corrigir as perdas de água e sais que são bastante comuns decorrentes de episódios diarreicos. Para o tratamento da diarreia aconselhei um probiótico com a finalidade de restaurar a flora intestinal afetada.

#### Caso prático 2:

No presente estágio, uma utente dirige-se à farmácia com o seu filho, que ultimamente, diz sentir-se bastante ansioso, preocupado, agitado e com dificuldade em adormecer, revelando que a sua concentração vem diminuindo a cada dia e que tem notado também algumas alterações intestinais. Com base neste quadro, começo por perguntar a idade ao rapaz, pelo que me indica, que tem 18 anos e questiono-o também acerca da duração destes sintomas, pelo que o utente me responde 5 dias. Perante esta situação perguntei-lhe o motivo de estar assim, pelo que me diz que está a passar pela época de exames e posterior entrada na faculdade. Aconselhei a toma um medicamento com composição natural de valeriana para o ajudar na ansiedade, e um suplemento alimentar cerebral para o ajudar na concentração.

#### Caso prático 3:

Refiro agora o caso de um utente com cerca de 30 anos de idade que se dirigiu à farmácia e me pediu um antibiótico para uma infeção urinária que o estava a incomodar desde a noite anterior. Perante esta situação, comecei por informá-lo que os antibióticos se tratam de substâncias bastante controladas e de uso restrito em determinadas situações consideradas graves, cuja dispensa apenas é possível perante apresentação de receita médica para tal com o objetivo de evitar o seu uso inadequado, coisa que o utente não possuía, e como tal não podia dispensar. Numa primeira fase, o utente continuou a fazer alguma pressão para que eu dispensasse o medicamento, pelo que eu neguei novamente e expliquei que a finalidade terapêutica do antibiótico é tratar uma eventual infeção que possa existir, sendo fundamental a marcação de uma consulta no urologista o mais rápido possível para resolver a situação. Posto isto, aconselhei a toma de um suplemento à base de arando vermelho, D-Manose e Urze, que contribui para o bem-estar urinário e ajuda no normal funcionamento das vias urinárias, o qual expliquei como proceder para a sua preparação, dissolvendo as saquetas em água, uma de manhã e outra à noite. O utente acabou por aceitar as medidas aconselhadas.

## **7.5. Entrega em proximidade de medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar**

A FMT presta um serviço que consiste na entrega em proximidade de medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar a doentes crónicos que se encontram a ser acompanhados num Centro Hospitalar distante do seu local de residência. A existência deste serviço facilita o acesso a este tipo de medicamentos, evitando deslocções mensais ao hospital para o adquirirem, proporcionando uma redução das despesas associadas às viagens, uma vez que nem todos os meses têm consulta e a deslocação é feita exclusivamente para a aquisição da medicação.

Para tal, os Centros Hospitalares têm um acordo com a farmácia de preferência da pessoa, e a entrega segura dos medicamentos é realizada por intermédio de uma empresa transportadora certificada pelo INFARMED, I.P.

No momento da receção destes medicamentos, é da responsabilidade do farmacêutico averiguar se os medicamentos se encontram nas condições adequadas para entrega aos utentes. Nestes casos, quando o medicamento chega às instalações da farmácia, o utente é contactado e informado que a sua medicação já chegou e é combinada uma data e hora para a realização da sua entrega. Por não se tratar de uma dispensa, a entrega do medicamento não necessita de ser processada no SIFARMA, tendo o utente apenas que assinar as duas vias que acompanham o medicamento, em que uma fica para o utente e a outra permanece arquivada na farmácia.

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de contactar diretamente com este serviço com bastante frequência, dada a limitação imposta aos utentes para a aquisição dos mesmos nos centros hospitalares face ao período de pandemia atravessado.

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

### **8.1. Dermocosmética**

De acordo com o artigo 2º do Decreto-Lei nº. 189/2008, de 24 de setembro, é considerado produto cosmético “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”. A vigilância, regulação e supervisão da qualidade e segurança dos produtos cosméticos é responsabilidade do INFARMED. [28]

Geralmente os cosméticos apresentam diversas aplicações, seja como 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. Estes tipos de produtos estão expostos na farmácia, por lineares consoante a finalidade a que se destinam, assim como produtos de puericultura e outros destinados à higiene capilar, oral e íntima. A FMT dispõe de uma ampla gama de produtos dermocosméticos de diversas marcas (Ex: Avène®, Eucerin®, A`Derma®, ISDIN®, Klorane® e Uriage®).

O farmacêutico deve dirigir-se junto aos 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. Tornando-se fundamental que o farmacêutico esteja dotado de ferramentas e conhecimentos específicos que permitam a prestação de um aconselhamento de qualidade relativamente à utilização dos mesmos, intervindo perante o utente nas situações que achar pertinente ou referenciando para o médico se necessário.

Esta é uma área muito versátil e em constante atualização, devido às novidades de produtos que surgem, por essa razão o farmacêutico deve mostrar-se interessado a nível da sua constante formação. Neste âmbito, saliento a importância do contacto com a UC de Dermofarmácia e Cosmética durante o MICF, que me permitiu ter presente conceitos base para o aconselhamento destes produtos e estar a par das novidades do setor.

Durante o presente estágio, pude observar quais os produtos que apresentam mais procura, sendo eles os produtos de higiene buco-dentária, como os colutórios, géis antissépticos, pastas e escovas dentífricas, e os destinados à higiene íntima. Considerando que o estágio incluiu ainda 2 meses do período do verão, os protetores solares constituíram um conjunto de produtos muitas vezes dispensados neste domínio, tornando-se necessário prestar particular atenção à adequação de cada formulação e fator de proteção ao tipo de pele a que se destinava, assim como a natureza do filtro de proteção (químico ou físico) tendo em conta a idade.

## **8.2. Produtos para alimentação especial**

Os produtos 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” [29]. O seu controlo e regulação está sob supervisão do 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.

Na população existem certos grupos vulneráveis de pessoas que necessitam de cuidados nutricionais especiais, em virtude das condições que apresentam, nomeadamente por possuírem uma capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabolitos. Sendo fundamental satisfazer as suas necessidades com este tipo de produtos, no entanto, importa realçar que o seu consumo não dispensa supervisão médica [30].

### **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.” [31]

Alguns destes produtos, por serem indicados em determinadas situações terapêuticas, podem ser prescritos e comparticipados, seguindo as mesmas regras que os medicamentos em termos de nº de embalagens e validade da prescrição. Apesar de, muitas das vezes os utentes adquirem-nos sem receita médica. É da responsabilidade do farmacêutico efetuar a validação das prescrições, no caso dos produtos dietéticos cuja dispensa está sujeita a apresentação de uma receita médica, averiguando se o produto dietético e o local de prescrição são considerados válidos para comparticipação através da

consulta do DL, podendo ser consultado das respetivas listas disponíveis no portal da ANF.

Dentro desta categoria, aqueles que foram mais solicitados na FMT, durante o presente estágio, foram os espessantes alimentares e suplementos hipercalóricos das gamas Fresubin® e Resource®, particularmente úteis para os utentes que apresentam défices nutricionais e dificuldades ao nível da deglutição.

### **8.2.2. Produtos dietéticos para alimentação infantil e de puericultura**

Neste grupo, incluem-se [30]: fórmulas para lactentes (0 a 6 meses), compostas por 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; formulas de transição (a partir dos 6 meses) que representam os 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 e alimentos para bebés em crescimento (entre o 1º e o 3º ano de idade), que englobam 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. 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.

Como já foi referido anteriormente, na FMT existe um pequeno espaço dedicado aos cuidados do bebé diversos tipos de leite infantil das gamas Nestle® e Aptamil® especialmente concebidos com o intuito de satisfazer as necessidades nutricionais dos bebés durante o seu desenvolvimento. Além destes, existe também a gama de leites infantis especiais indicados para bebés que apresentam necessidades nutricionais específicas, como é o caso da prematuridade, alergias alimentares, intolerâncias e problemas intestinais. Nos produtos de puericultura, estão disponíveis os biberões da marca Philips®, tetinas, extratores de leite, chupetas, fraldas e inúmeros produtos de higiene para bebés.

### **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” [30][32].

Na FMT está disponível uma gama destes produtos e caso os utentes o solicitem, podem obter acompanhamento com o serviço de nutrição. A maior parte destes produtos são referenciados pela nutricionista.

## **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” conforme designado no artigo 3º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. [8]

Os produtos fitoterapêuticos pertencem aos MNSRM e, geralmente, são solicitados pelos utentes para certas condições, embora, a sua utilização indiscriminada, principalmente por parte de doentes polimedicados, esteja muitas vezes associada à ocorrência de interações graves que comprometem a ação dos medicamentos utilizados no controlo das respetivas patologias, pondo em risco a sua saúde. Sendo da competência do farmacêutico avaliar a possibilidade de ocorrência de alguma interação

com algum dos medicamentos presentes no regime terapêutico instituído. O mais comumente dispensado na FMT são os produtos que contêm Valeriana.

Já os nutracêuticos ou suplementos alimentares, de acordo com o Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, são produtos que se definem como “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” [33], sendo regulados pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), que se encontra responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar a que estes suplementos estão sujeitos.

Os suplementos, ao contrário dos medicamentos, nunca têm o objetivo de curar, restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas normais, apenas contribuem para a manutenção, apoio e otimização da homeostasia. No entanto, na prática é difícil estabelecer uma fronteira entre suplementos e medicamentos, e por essa razão, é fundamental que os produtos estejam devidamente bem classificados no mercado para garantir a sua segurança [34].

Na FMT aqueles que são indicados com mais frequência são produtos contendo Arando vermelho, Passiflora e Arroz Vermelho, por exemplo. Ao longo do presente estágio, tive oportunidade de dispensar diversos suplementos nutricionais, sendo os mais comuns os suplementos indicados para situações de desempenho mental, cansaço e fadiga, episódios de ansiedade, e multivitamínicos com intuito de reforçar o sistema imunitário, tendo estes últimos um aumento de procura significativo por parte dos utentes, face ao período de pandemia atravessado.

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

Segundo a alínea av) do ponto n.º 1 referente ao artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho, alterado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009 de 29 de Outubro, o medicamento de uso veterinário (MUV) é “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo

uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [35].

Grande parte dos medicamentos de uso veterinário dispensados na FMT são prescritos pelos médicos veterinários. Ao longo do estágio, dispensei antiparasitários e pílulas contraceptivas normalmente para animais domésticos.

Outros produtos veterinários que os utentes costumam adquirir são antiparasitários tópicos como as pipetas Amflee® 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. Tendo em conta que a vila do Tortosendo se encontra inserida num contexto também rural, é comum a procura de aconselhamento não só para animais domésticos como também para gado, tornando o papel do farmacêutico fundamental neste contexto.

## **8.5. Dispositivos médicos**

Os dispositivos médicos (DM) são definidos no Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho [36], como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; e controlo da conceção.”. Constituem mais um grupo de produtos que, a par com os medicamentos e cosméticos, são regulados pelo INFARMED.

Os DM classificam-se em 4 classes: I – baixo risco, IIa – médio risco, IIb – médio risco e III – alto risco. A classe de risco é determinada tendo em consideração fatores como, a duração de contacto com o corpo humano (temporário, curto e longo prazo), invasibilidade do corpo humano (invasivo ou não invasivo), anatomia afetada pela utilização (cérebro, coração, membros inferiores) e riscos potenciais decorrentes da conceção técnica e do fabrico [36].

Na FMT estavam disponíveis e eram dispensados diversos dispositivos médicos com alguma regularidade, nomeadamente, dispositivos destinados à recolha de fluidos

corporais (Sacos para ostomia e 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 e soluções para irrigação ou lavagem mecânica); dispositivos que se destinam a controlar o microambiente de uma ferida (Compressas de gaze e material de penso); dispositivos ativos com função de medição (termómetros e tensiómetros); dispositivos para Diagnóstico In Vitro (testes de gravidez, glicémia e frascos para recolha de amostra biológicas); dispositivos associados ao controlo da Diabetes Mellitus (agulhas, lancetas e canetas de insulina)

Por último, importa referir uma gama de dispositivos médicos elaborados pelos laboratórios Aboca® cuja receção, armazenamento e dispensa, tive oportunidade de efetuar durante o período de estágio, com indicações no tratamento de diversas condições clínicas comuns, tais como episódios de diarreia, obstipação, refluxo gastroesofágico, tosse e entre outros, particularmente úteis na gravidez e na população pediátrica (no caso do xarope da Aboca®, um dos mais indicados nesta faixa etária).

## **9. Outros cuidados de saúde**

Para além da dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, a FMT também dispõe de uma ampla variedade de serviços farmacêuticos, entre os quais: medição de colesterol total, triglicéridos, glicémia capilar, pressão arterial frequência cardíaca, e parâmetros antropométricos e IMC.

Na zona de atendimentos, existe um aparelho automático de medição da pressão arterial e outro que faz a medição do peso e altura. No entanto, estas medições também podem ser realizadas no GAP, no caso de haver falha no sistema ou o utente o solicite. O GAP proporciona um ambiente tranquilo e calmo à realização destes parâmetros, além de possibilitar uma comunicação privada e confidencial entre os utentes e o farmacêutico, aspeto este fundamental ao nível da prestação dos referidos serviços com influência direta na qualidade do aconselhamento prestado.

Estas medições são especialmente relevantes para o diagnóstico de doenças cardiovasculares e para o acompanhamento de utentes já com a doença, como Hipertensão Arterial, Diabetes, Dislipidémias e Obesidade.

Na FMT, existem procedimentos para os diferentes serviços, tendo o farmacêutico que os seguir, de forma a não se esquecer de nenhum passo. Antes de qualquer medição 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?”. No caso da determinação da glicémia, o sangue é recolhido diretamente para uma fita já colocada no aparelho de medição. Já nas determinações dos triglicéridos e colesterol total, efetua-se a recolha de sangue para um tubo capilar que é posteriormente colocado numa tira reativa específica para o parâmetro que se pretende determinar. De seguida, a fita é colocada num dispositivo de diagnóstico Reflotron® Plus que realiza a sua leitura. Importa referir que, dependendo do parâmetro que se está a determinar, varia o tempo de espera para se obter o resultado do teste, sendo que o resultado de uma determinação da glicémia pode ser obtido após 5 segundos, enquanto os restantes apenas após 140 segundos. Após o resultado, o farmacêutico deve registar no cartão próprio destinado ao utente o valor apresentado, ou associar à ficha de cada utente através do separador do Sifarma Clínico, e posteriormente deve efetuar a sua análise crítica e transmitir o resultado ao utente de forma clara e assertiva.

Os utentes são sempre aconselhados a adotarem uma alimentação equilibrada e praticarem exercício físico, assim como reforçar a adesão à terapêutica quando o utente apresentar um regime farmacoterapêutico prévio, ou reencaminhar para o médico perante situações que necessitem de uma avaliação ou intervenção médica. Com o objetivo de complementar o aconselhamento farmacêutico prestado, são também oferecidos aos utentes folhetos educativos que reforçam as informações transmitidas.

Para além dos serviços mencionados, a FMT possui também serviço de gestão e preparação da terapêutica, realizado semanalmente; serviço de nutrição e dietética; serviço de podologia; serviço de cessão tabágica; administração de vacinas NIPNV e medicamentos injetáveis por farmacêuticos com formação adequada para tal; serviços simples de enfermagem e primeiros socorros (tratamento de feridas) e teste rápido de pesquisa de Streptococcus A na orofaringe (OSOM® Step A Test).

Ao longo do presente estágio, tive o privilégio de executar um rastreio cardiovascular que consistia na medição da altura, peso, pressão arterial, colesterol total e glicémia capilar, de forma a perceber em que risco cardiovascular se encontrava o utente. Todos os procedimentos relativos às práticas acima mencionadas foram desenvolvidos por mim e aprovados pela diretora técnica. Este serviço teve uma enorme adesão, e permitiu acompanhar e monitorizar os valores e a sua posterior evolução, numa próxima vinda do utente à farmácia. De salientar que a grande maioria dos utentes apresentava um diagnóstico prévio de hipertensão arterial (HTA), sendo esta uma das principais causas de morte dos eventos cardiovasculares. Fazendo um balanço do rastreio, constatou-se que 62 % dos utentes apresentavam como fator de risco a pré-

obesidade/obesidade, 33% tinham HTA, constituindo também este um dos principais fatores de risco. Os restantes 5% dos utentes que realizaram o rastreio apresentavam como fatores de risco, a inatividade física e o tabagismo.

Neste contexto, a FMT está inserida na rede de Unidades de Apoio ao Hipertenso existentes em Portugal. Está equipada com medidores de TA modernos de forma a valorizar a medição da PA, ajudando (auxiliando) no processo de diagnóstico da hipertensão verdadeira e avaliação do risco CV, sendo uma alternativa à medição da PA no consultório, eliminando assim o chamado “efeito da bata branca” [37] [38].

## **10. Preparação de medicamentos**

### **10.1. Medicamentos Manipulados**

Nos dias de hoje, raramente são prescritos e preparados medicamentos manipulados, no entanto há casos em que isso acontece, nomeadamente quando no mercado não existe uma especialidade farmacêutica industrial com a mesma substância ativa, na mesma forma farmacêutica ou quando se torna necessário ajustar dosagens ou formas farmacêuticas a populações específicas.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril [39], é considerado manipulado, qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob responsabilidade de um farmacêutico.

Durante o estágio preparei três medicamentos manipulados: Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (preparado oficial) para uso auricular, Pomada de Betametasona, dipropionato com Vaselina Simples (preparação magistral) e Pomada de Ácido Bórico com Vaselina Simples (preparado oficial) para fins dermatológicos. Estes medicamentos foram preparados no laboratório da FMT com todos os cuidados: desinfeção das infraestruturas usadas, utilização de equipamento de proteção individual, pesagem dos excipientes em balança analítica e registos. Estes manipulados foram preparados sob supervisão de um farmacêutico, e no final o mesmo farmacêutico procedeu à verificação do produto final, de forma a garantir o controlo de qualidade por meio da validação da conformidade, neste caso, das características organoléticas.

O aprovisionamento das pomadas fez-se em boiões de 50 e 100 mg, no caso do medicamento para uso auricular o acondicionamento foi feito em frasco de vidro âmbar tipo III, com tampa conta-gotas, de 50 ml.

Relativamente à informação contida na rotulagem é de salientar que esta deve obedecer às Boas Práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina [40]. Os elementos que devem constar no rótulo são: nome do doente; fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico; número do lote atribuído ao medicamento preparado – na FMT, este tem por base o dia, mês e ano da preparação; prazo de utilização do medicamento preparado - 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; condições de conservação do medicamento preparado; instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho); via de administração; posologia; identificação da farmácia e identificação do farmacêutico diretor técnico.

Para a preparação dos manipulados em Farmácia de Oficina, devem existir obrigatoriamente certos materiais [41], os quais estiveram ao meu dispor nomeadamente: alcoómetro; almofarizes de vidro e de porcelana; balança de precisão sensível ao miligrama; cápsulas de porcelana; copos de várias capacidades; espátulas metálicas; funis de vidro; matrizes de várias capacidades; papel de filtro; papel indicador pH universal; TopicTec ou 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) e vidros de relógio. Neste espaço encontram-se também armazenadas as matérias-primas assim como diversos documentos de apoio à preparação, nomeadamente o FGP.

No que respeita às matérias-primas estão definidos na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho os aspetos relativos à sua receção, controlo de qualidade e armazenamento. As matérias-primas que sejam requeridas para a preparação de medicamentos manipulados devem satisfazer as exigências da monografia, devendo ser adquiridas fornecedores devidamente autorizados pelo INFARMED. 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; e da rotulagem (deve incluir o nome da matéria-prima, identificação do fornecedor, lote, condições de conservação, precauções de manuseamento, validade). Após a sua receção, deve-se dar quebra do produto para uso interno e preencher a ficha de receção de matérias-primas.

O cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem, tal como estabelece a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho [42]. Durante o ano de 2021, os honorários de preparação foram calculados com base num fator F de 5,05€. É importante 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 relativos aos materiais de embalagem são estabelecidos pelo valor de aquisição multiplicado pelo fator 1,2. Os medicamentos manipulados são regulados pelo Ministério da Economia e da Saúde [39].

A comparticipação dos medicamentos manipulados é de 30% do respetivo preço, e aqueles que são comparticipados constam do Anexo do Despacho nº18694/2010, de 18 de novembro. O médico deve prescrever estes medicamentos em receita isolada e só se pode dispensar uma unidade, podendo indicar também a dosagem e quantidade a preparar [20].

## **10.2. Preparações Extemporâneas**

Existem determinados medicamentos que devido às suas substâncias ativas ou excipientes cuja estabilidade constitui um obstáculo à sua formulação final, é necessário recorrer a preparações extemporâneas, isto é, medicamentos preparados no momento da dispensa. Estas preparações apresentam-se geralmente sob a forma de grânulos ou pó e originam soluções ou suspensões após reconstituição com água purificada.

Durante o estágio preparei e dispensei Clavamox DT 400®, 400 mg/57 mg/5 ml, pó para suspensão oral, com indicação pediátrica. Primeiramente deve-se agitar o recipiente que contém o pó de modo a promover a libertação de todas as partículas de pó aderidas às suas paredes. De seguida, adicionou-se o volume de água purificada preconizado no folheto informativo do medicamento e voltou a agitar-se vigorosamente o recipiente com o intuito de garantir a correta homogeneização da suspensão oral. Na dispensa ao utente, é fundamental aconselhar acerca da sua administração, alertando para a necessidade de agitar a suspensão antes de cada utilização, assim como informar acerca das condições de conservação das mesmas.

## **11. Contabilidade e Gestão- Conferência de receitaário e faturação**

As tarefas de contabilidade e gestão são maioritariamente confinadas aos proprietários, outros profissionais, e à direção técnica da farmácia e compreendem várias vertentes que se interrelacionam – recursos humanos, documentação e gestão financeira.

Em termos monetários, no final do dia, o responsável pela contabilidade, verifica se os valores faturados por todos os colaboradores e a respetiva forma de pagamento registada no SIFARMA coincide com as existências físicas em numerário/ talões de multibanco. A nível do receitaário, no fim do dia as receitas manuais e materializadas são arrumadas e organizadas no backoffice após dupla verificação por um farmacêutico. No último dia de cada mês, todo o receitaário mensal é conferido- inclui receitas manuais participadas pelo SNS e as restantes receitas participadas por outras entidades. Após a conferência, as receitas são divididas e organizadas pelas devidas entidades responsáveis, sendo posteriormente enviadas para as devidas entidades responsáveis, 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 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. Caso seja detetada alguma irregularidade, a mesma é comunicada à farmácia, para que assim haja possibilidade de a corrigir, beneficiando o reembolso do valor da participação efetuada, submetendo novamente a receita em questão juntamente com o receitaário do mês seguinte.

Se se tratar 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.

Relativamente às prescrições desmaterializadas, o seu envio é feito automaticamente no final de cada mês através do SIFARMA 2000, que agrupa todas as prescrições divididas por organismos num único lote.

Ao longo do presente estágio, acompanhei os processos de conferência de receitaário e faturação da FMT, tendo a oportunidade de separar e organizar as receitas pelos

respetivos organismos de participação, bem como a impressão dos verbetes e os restantes documentos de faturação.

## **12. Cartão Saúde das Farmácias Portuguesas**

O cartão Saúde trata-se de cartão com pontos acumuláveis, que pode ser utilizado em qualquer farmácia de Portugal que integre a rede Farmácias Portuguesas, como é o caso da FMT. Para a criação do cartão são necessários os dados pessoais dos utentes, e a adesão é gratuita, sendo possível aderir via online na página eletrónica das Farmácias Portuguesas ou presencialmente na farmácia.

O cartão Saúde oferece uma coletânea de vantagens e benefícios, que o utente pode usufruir à medida que acumula mais pontos. A acumulação ocorre sempre que o utente efetue compras de produtos de saúde e bem-estar, MNSRM ou serviços farmacêuticos, podendo ser posteriormente trocados por produtos ou serviços presentes no catálogo ou rebatidos em vales de dinheiro para descontar na conta da farmácia.

Durante o meu estágio, efetuei diversas vezes o rebate de pontos por produtos ou vales de desconto, sendo-me explicado o modo de funcionamento e as particularidades relativas ao cartão Saúde, assim como a necessidade de inquirir os utentes no sentido de perceber se possuíam o cartão e na eventualidade de não possuírem, proceder à criação do mesmo. A meu ver, este cartão representa uma mais-valia para as farmácias uma vez que constitui uma ferramenta de fidelização.

## **13. Outras atividades**

Ao longo do estágio tive a oportunidade de assistir a vários webinars que em muito contribuíram para a minha aprendizagem e evolução enquanto futura profissional de saúde, entre todos eles destaco o webinar “Testes rápidos COVID-19: Da evidência científica ao papel da farmácia”, que contribuiu no futuro para uma melhor compreensão dos autotestes e aconselhamento para os utentes; a formação sobre Hipertensão e Risco Cardiovascular, que foi crucial para a realização do rastreio cardiovascular realizado na FMT; e a formação sobre o sol e o protetor solar, o qual tive

que posteriormente fazer uma formação para ser apresentada a crianças pertencentes às atividades dos tempos livres (ATL).

## **14. Panorama da Covid-19 e impacto na sociedade**

A pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV2), mudou drasticamente a nossa realidade em todos os aspetos, a Covid-19 obrigou e obriga a drásticas mudanças nos hábitos de vida, e inúmeras regras que são precisas cumprir, havendo uma completa readaptação dos comportamentos e modos de atuação perante as diversas situações.

Neste contexto, também as farmácias foram obrigadas a reformularem-se, sendo sujeitas a medidas drásticas de contenção da propagação do SARS-CoV-2, de forma a não pôr em risco a segurança dos utentes e dos profissionais de saúde. Neste sentido na FMT, a utilização de máscaras, a existência de acrílicos na zona de atendimento com o objetivo de criar uma barreira física entre utente e farmacêutico, as soluções antissépticas de base alcoólica em recipientes munidos de doseador à disposição dos utentes em cada balcão, a constante desinfecção das bancadas e do terminal multibanco depois de cada atendimento, as marcações fluorescentes no chão de modo a limitar e orientar os utentes no espaço de circulação da farmácia, impedindo que estes se aproximassem dos produtos expostos e garantindo uma distância de segurança mínima de dois metros entre eles, e a limitação de 3 pessoas no interior da farmácia constituíram regras e exigências necessárias face ao combate da propagação. Tornou-se imperativo o respeito por todas as medidas e normas de segurança de forma a não colocar ninguém em risco, principalmente pessoas que pertençam a grupos de risco, nomeadamente os idosos e portadores de doenças crónicas.

As farmácias foram um setor que não deixou de funcionar durante a pandemia, uma vez que a grande maioria dos equipamentos, como gel desinfetante, luvas e máscaras certificadas eram vendidos inicialmente apenas nas farmácias. No entanto, o receio de contrair a covid-19 fez com que muitos utentes evitassem ir à farmácia e aos hospitais, o que muitas das vezes conduziu a graves consequências para a saúde pois estes por vezes deixam de tomar a medicação, deixam de ter o seguimento adequado por parte do médico ou do farmacêutico e, por conseguinte, há atrasos no diagnóstico de diversas patologias.

A doença COVID-19 é uma doença infecciosa e transmite-se principalmente através das gotículas que são geradas quando uma pessoa infetada tosse, espirra ou expira. Assim

sendo qualquer pessoa pode ser infetada ao inspirar o vírus se estiver a uma grande proximidade de alguém com COVID-19 ou tocar numa superfície contaminada e, em seguida, nos olhos, no nariz ou na boca.

Ultimamente para além do equipamento acima referido chegaram às farmácias os autotestes que, são testes rápidos de antigénio de baixa complexidade de serem feitos, e que permitem a sua utilização por pessoas que não profissionais de saúde ou outros profissionais habilitados. Os testes devem ser realizados e interpretados com uma finalidade clínica e de saúde pública como: o diagnóstico da COVID-19 ou rastreios em contextos comunitários ou ocupacionais.

Realço que ao longo do presente estágio, tive a oportunidade de dispensar vender diversos autotestes, sendo estes recebidos na farmácia, em embalagens de 25 Kits, e rececionados de forma semelhante aos restantes medicamentos e produtos de saúde, tendo uma margem fixa de 15% no seu preço. Os kits individuais de cada autoteste eram preparados na farmácia, na zona do GAP pelos farmacêuticos com a devida segurança. No momento da dispensa, avaliada a situação e transmitida toda a informação acerca da execução do teste e todas as dúvidas dos utentes eram esclarecidas.

A equipa técnica da FMT estava também capacitada para, não só saber como agir perante uma suspeita de infeção por COVID-19, bem como reforçar as medidas de prevenção da infeção e transmitir calma e segurança aos seus utentes.

## **15. Conclusão**

O estágio curricular na FMT foi, sem dúvida, bastante enriquecedor, e uma mais-valia neste percurso do MICF. O estágio representou o culminar de 5 anos de estudo, pois pude pôr em prática todas as aprendizagens e os conhecimentos adquiridos 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 do farmacêutico comunitário vai muito além do que a maioria das pessoas pensa. A meu ver, 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.

Os maiores desafios que atravessei foram os atendimentos, e as diferentes pessoas que encontrei, sendo a comunicação e a postura que temos perante o utente, pontos-chave para que tudo corra bem. Face aos diversos utentes com que contactamos, é também fundamental mantermo-nos atualizados e em constante aprendizagem para responder da melhor forma quando solicitado.

Agora, uma vez terminado o estágio curricular, sem dúvida, que a minha visão esperançosa quanto à profissão e às farmácias de oficina foi influenciada por toda a equipa da FMT: uma equipa com uma simbiose entre farmacêuticos jovens e outros com mais anos de trabalho e experiência, 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. Concluo este estágio com um balanço muito positivo e encorajador para enfrentar os desafios que a vida profissional me reserva.

## 16. Referências Bibliográficas

- [1] Ministério da Saúde, “Portaria n.º 277/2012. Diário da República, 1.ª série 148,” *Diário da República*, pp. 4045–4048, 2012.
- [2] Ministério da Saúde, “Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina,” *Diário da República*, 1.ª série, no. 168, pp. 6083–91, 2007.
- [3] Infarmed, “Deliberação n.º 1502/2014,” *Diário da República*, vol. 2, pp. 19445–19446, 2014.
- [4] F. V. Ramos, “7993 1 –,” *Diário da República*, p. 7993, 2007.
- [5] Ministério da Saúde, “Portaria n.º 97/2018, de 09 de abril,” *Diário da República*, no. 1ª série-nº 69, pp. 1556–1557, 2018, [Online]. Available: <https://dre.pt/application/file/a/114380395>.
- [6] Ministério Da Saúde, “Decreto-Lei n.º 171/2012,” *Diário da República*, 1.ª série – N.º 148, pp. 4030–4045, 2012.
- [7] INFARMED, “Deliberação n.º414/CD/2007,” *Legis. Farm. Compil.*, 2007.
- [8] Ministério da Saúde, “DL nº 176/2006 de 30 de agosto,” *Diário da República 1ª série*, pp. 6297–6303, 2006, [Online]. Available: <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/D2D959FC-A937-4850-BoDC-B6oEo4F21o8B/o/62976383.pdf>.
- [9] “WHOCC - ATC/DDD Index.” [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (accessed Jul. 06, 2021).
- [10] M. Saúde, “Despacho n.º 4742/2014,” pp. 8860–8869, 2014.
- [11] Ministério da Justiça, “Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro,” *Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22*, vol. 18, no. I Série. pp. 234–252, 1993.
- [12] “Regulamento Gestão de disponibilidade do medicamento - Infarmed - INFARMED, I.P.” [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=3296434&\\_101\\_type=document&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp\\_p\\_id%3D%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dmaximized%26p\\_p\\_mode%3Dview%26\\_redirect%3D%252F%26\\_3\\_keywords%3DRegulamento%2Bde%2BGest%25C3%25A3o%2Bda%2Bdisponibilidade%2Bdo%2Bmedicamento%26\\_3\\_groupId%3D15786%26\\_3\\_struts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3296434&_101_type=document&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_redirect%3D%252F%26_3_keywords%3DRegulamento%2Bde%2BGest%25C3%25A3o%2Bda%2Bdisponibilidade%2Bdo%2Bmedicamento%26_3_groupId%3D15786%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch) (accessed Sep. 08, 2021).

- [13] I. P. INFARMED, “Circular Informativa n.º 047/CD,” vol. 7, p. 6, 2021.
- [14] O. Dos Farmacêuticos, “Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF),” *Cons. Nac. da Qualidade*, 3ª edição, vol. 3ª Edição, p. 53, 2009.
- [15] “Data logger Wi-Fi testo Saveris 2-T2 | Farmácias | Distribuição | Farma | Grupos-alvo | Instrumentos Testo S.A.” [https://www.testo.com/pt-PT/data-logger-wi-fi-testo-saveris-2-t2/p/0572-2032?fbclid=IwAR1I6vJ9PMTGFWbQtUOnGzQ4lazN1B5jlc\\_GSpwLSDiJDwlJFrO5biqumw](https://www.testo.com/pt-PT/data-logger-wi-fi-testo-saveris-2-t2/p/0572-2032?fbclid=IwAR1I6vJ9PMTGFWbQtUOnGzQ4lazN1B5jlc_GSpwLSDiJDwlJFrO5biqumw) (accessed Jul. 31, 2021).
- [16] Ordem dos Farmacêuticos, “Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos,” pp. 1–9, 1998.
- [17] “Farmacovigilância - INFARMED, I.P.” <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia> (accessed Aug. 02, 2021).
- [18] “Quem somos :: ValorMed.” <http://valormed.pt/paginas/2/spanquemspan-somos> (accessed Aug. 02, 2021).
- [19] “PROCESSO :: ValorMed.” <http://www.valormed.pt/paginas/8/processo> (accessed Aug. 02, 2021).
- [20] ACSS/INFARMED, “Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde,” *Ministério da Saúde*, vol. 3, pp. 1–23, 2014, [Online]. Available: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/PRESCRICAO\\_DISPENSA\\_E\\_UTILIZACAO/Normas\\_prescricao.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_prescricao.pdf).
- [21] Ministério da Saúde, “Decreto-Lei n.º 26/2018 de 24 de abril,” *Diário da República*, pp. 1692–1697, 2018.
- [22] República Portuguesa; INFARMED I.P., “Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde,” 3, pp. 1–23, 2014, [Online]. Available: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/PRESCRICAO\\_DISPENSA\\_E\\_UTILIZACAO/Normas\\_prescricao.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_prescricao.pdf).
- [23] “Portaria n.º 224/2015. Diário da República n.º 144/2015, Série I 2015-07-27,” vol. 40, no. 1, p. 26, 1998, doi: 10.1539/sangyoeisei.KJ00001990729.
- [24] INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso, “Secção VI, 4542-(11),” *Diário da República*, 1ª série, pp. 1–5, 2015.
- [25] Assembleia da República, “Portaria n.º 287/2016,” *Diário da República*, vol. 216, p. 4017, 2017.
- [26] TBSA, “Deliberação n.º 24/CD/2014. Ministério da Saúde e INFARMED, 2014.,”

- p. 634, 2014, [Online]. Available:  
<https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf>.
- [27] Ministério da Saúde, “Despacho n.º 17 690,” *D. da Repub.*, vol. 2ª série, no. 154, pp. 22849–22850, 2007.
- [28] Ministério da Saúde, “Decreto-Lei n.º. 189/2008, de 24 de setembro, que estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal,” *Diário da República n.º 185/2008, Série I*, pp. 6826–6905, 2008.
- [29] F. Teixeira, “Diário da República, 1.ª série — N.º 120 — 23 de Junho de 2010,” pp. 2198–2201, 2010.
- [30] Parlamento Europeu e Conselho Europeu, “Regulamento (UE) n.º 609/2013, 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 d,” *J. Of. da União Eur.*, vol. L 181, pp. 35–56, 2013, [Online]. Available: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:181:0035:0056:PT:PDF>.
- [31] do desenvolvimento rural e das pescas Ministério da Agricultura, “Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de Novembro - Regime jurídico dos alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos,” *Diário da Repub.*, vol. 1ª serie, pp. 7874–7879, 2008.
- [32] S. Jorge, P. Sacadura, A. Coelho, and A. M. De Oliveira, “143 — 22-6-1999 diário da república — i série-a,” pp. 3581–3584, 1999.
- [33] R. E. Gaines and O. J. Ramler, “Decreto-Lei n.º 136/2003. Diário da República n.º 147/2003, Série I-A 2003-06-28,” *Am. Math. Mon.*, vol. 43, no. 9, p. 586, 1936, doi: 10.2307/2301421.
- [34] INFARMED, “Produtos-fronteira entre Suplementos Alimentares e Medicamentos,” *República Port.*, pp. 1–10, 2016.
- [35] do D. R. e das P. Ministério da Agricultura, “Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de junho,” *Diário da República*, vol. 1ª série, no. 145, pp. 5048–5095, 2008.
- [36] Ministério da Saúde, “DMinistério da Saúde. (2009). Decreto-Lei no145/2009, de 17 de Junho de 2009. Diário Da República, 1.a Série, 115, 3707–3765. <https://dre.pt/application/conteudo/494558>creto-Lei nº145/2009, de 17 de Junho de 2009,” *Diário da República, 1.ª série*, vol. 115, pp. 3707–65, 2009, [Online]. Available: <https://dre.pt/application/conteudo/494558>.
- [37] “UAH - Unidades de Apoio ao Hipertenso.” <https://www.uah.pt/uah.php> (accessed Aug. 17, 2021).

- [38] M. Roerecke, J. Kaczorowski, and M. G. Myers, “Comparing Automated Office Blood Pressure Readings with Other Methods of Blood Pressure Measurement for Identifying Patients with Possible Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis,” *JAMA Intern. Med.*, vol. 179, no. 3, pp. 351–362, Mar. 2019, doi: 10.1001/JAMAINTERNMED.2018.6551.
- [39] “95 — 22 de Abril de 2004 DIÁRIO DA REPÚBLICA — I SÉRIE-A 2439,” pp. 2439–2441, 2004.
- [40] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, “Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho,” *Diário da República*, 1.ª série-B, vol. 129, pp. 3441–3445, 2004.
- [41] INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso, “Deliberação n.º 1500/2004 de 7 de Dezembro de 2004,” p. 2004, 2004.
- [42] Ministérios da Economia e da Saúde, “Portaria n.º 769/2004 de 1 de Julho,” *Diário da República n.º 153/2004, Série I-B 2004-07-01*, pp. 4016–4017, 2004, [Online]. Available: <https://dre.pt/application/conteudo/517633>.

## Efeito do diclofenac a nível vascular