

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos –
Sucursal do Porto
Ana Isabel Coelho de Seixas

M

2016-17

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Profissionalizante

Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos
Sucursal do Porto

Março de 2017 a junho de 2017

Ana Isabel Coelho de Seixas

Orientador: Dr. Paulo Cruz

Tutor FFUP: Prof.^a Doutor^a Maria Irene Jesus

Outubro, 2017

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Ana Isabel Coelho de Seixas, abaixo assinado, nº 201204394, aluno do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste documento.

Nesse sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, ____ de _____ de _____

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

O fundamento de um bom estágio, a meu ver, passa por ter um bom ambiente no local de trabalho, o qual é essencialmente devido às pessoas com quem trabalhamos. Tenho muito a agradecer a todos os colaboradores do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (LMPQF), que sempre me trataram como um membro da equipa. Eles tornaram-se, sem dúvida, a chave para a minha aprendizagem. Senti-me sempre suportada, sabendo que, se precisasse de ajuda, se tivesse dúvidas, podia sempre contar com eles. Esta segurança impulsionou-me a não ter tanto medo, principalmente no atendimento, dando-me a coragem necessária para confiar nas minhas capacidades e para fazer um bom trabalho. Tenho também que agradecer às minhas colegas estagiárias, sendo elas romenas, italianas ou portuguesas, as quais me ensinaram muito e tornaram a minha experiência no LMPQF imensamente divertida e gratificante. Com elas treinei o meu inglês, partilhei conhecimentos sobre farmácia, e sobre o mundo lá fora. O meu estágio foi muito mais do que apenas aprender e cimentar conhecimentos sobre o curso, foi também trabalhar em equipa, ouvir, aconselhar... Por todos estes motivos, agradeço a todos por terem partilhado estes quatro meses da vossa vida comigo, orientando-me, ensinando-me, tendo paciência, e apoiando-me, tanto no trabalho, como pessoalmente. Fui recebida com um sorriso e despedi-me com outro: obrigada por isso, obrigada por me terem acolhido. Por último, gostaria de agradecer aos professores da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por me terem preparado para esta jornada, e um especial obrigada à comissão de estágio, que tornou possível a minha integração no LMPQF e me acompanhou na realização deste relatório.

RESUMO

A unidade curricular “Estágio” faz parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sendo essencial para a colmatação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, através da sua aplicação prática. O meu estágio em Farmácia Comunitária decorreu num período de quatro meses, desde 6 de março de 2017 a 30 de junho de 2017, no Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos. Este relatório é a reflexão do mesmo, estando dividido em duas partes. A primeira parte é referente à farmácia, sendo que especifica desde aspetos como a organização espacial da mesma, ciclo do medicamento e configurações logísticas, até ao enquadramento legal específico das farmácias de oficina e os seus produtos farmacêuticos. Neste seguimento, pretendi unir as informações obtidas no espaço de estágio, a pesquisas extra, com o objetivo de fomentar o meu conhecimento.

A segunda parte é relativa a uma condição renal crónica pouco conhecida pela sociedade, porém considerada um problema de Saúde Pública, a Nefropatia por IgA. O fundamento deste tema passa pela preocupação pessoal, mas também porque considerei que as doenças renais são uma realidade para muitos dos nossos utentes, sendo que é necessário, da nossa parte, um maior conhecimento nesta área. Sendo assim, procurei uma explicação para a génese da doença, aprofundamento das suas causas, fatores de mau prognóstico e, claro, terapias e perspetivas futuras. Esta é só uma das patologias que vigoram na sociedade, contudo, este trabalho também acabou por me ajudar a compreender o panorama geral das doenças renais, e quais os tratamentos mais adequados, e o porquê. Deste modo, penso que me poderá ajudar, como futura profissional e a indicar o melhor aconselhamento possível. Finalizando esta parte do relatório, menciono dois tipos de trabalho, com objetivos distintos, que realizei no ambiente de estágio. Um deles segue a linha de pensamento de um maior conhecimento, passando pela pesquisa bibliográfica relativa a três fármacos distintos e respetiva redação do Resumo das Características do Medicamento. O outro, passa pela urgência da consciencialização dos utentes, face a um problema comum na nossa sociedade, “a falta de dadores de sangue”.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	iv
Resumo.....	v
Lista de Abreviaturas	viii
Parte I.....	1
1. O Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (Sucursal do Porto, SucPorto).....	1
1.1. Enquadramento.....	1
1.2. Localização e Horário de Funcionamento.....	1
1.3. Caracterização física e espacial.....	2
1.4. Recursos Humanos.....	3
1.5. Sistema informático.....	3
1.6. Fontes de informação	3
2. Gestão da Farmácia	4
2.1. Seleção e aquisição.....	4
2.2. Receção e conferência de encomendas	4
2.3. Armazenamento	5
2.4. Dispensa	6
2.4.1. Receitas	7
2.4.2. Sistemas de Participação.....	8
2.4.3. Validação.....	8
2.4.4. Conferência e entrega do receituário.....	9
2.5. Devolução de produtos.....	9
3. Caracterização de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos	10
3.1. Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM).....	10
3.1.1. Estupefacientes e Psicotrópicos.....	10
3.1.2. Medicamento Genérico	11
3.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).....	11
3.3. Medicamentos manipulados.....	12
3.4. Medicamentos e Produtos veterinários.....	12
3.5. Dispositivos Médicos (DM)	12
3.6. Suplementos alimentares.....	13
3.7. Cosméticos e Produtos de Higiene Corporal (CPHC).....	13
4. Serviços farmacêuticos prestados.....	14
5. Atividades desenvolvidas	14

Parte II.....	16
Tema A. Nefropatia por IgA	16
1. Enquadramento.....	16
2. Introdução	16
3. Fisiopatologia.....	17
3.1. Imunoglobulina A1 (IgA1).....	17
3.2. Génese da Patologia	18
3.3. Teoria do Sistema Imune da Mucosa	22
3.4. Predisposição genética	22
4. Diagnóstico	23
5. Tratamento	23
5.1. Terapia não farmacológica	24
5.2. Terapia farmacológica.....	24
6. Epidemiologia	27
7. Prognóstico.....	28
8. Futuro	29
9. Conclusão.....	30
Tema B. Campanha sensibilização sobre doação de sangue.....	31
Tema C. Resumo das características do Medicamento (Adrenalina, Metadona e Petidina)	32
Considerações Finais.....	33
Referências Bibliográficas	34
Anexos.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS

ADM	Assistência na Doença aos Militares
ADMG	Assistência na Doença aos Militares da Guarda
ASGP	Recetor Hepático de Glicoproteínas
C1GalT1	Enzima β 1,3-galactosyltransferase
CNP	Código Nacional do Produto
CFHR1	Fator H1 relativo ao Complemento
CFHR3	Fator H3 relativo ao Complemento
CNPEM	Código Nacional da Prescrição de Segurança Eletrónica de Medicamentos
DCI	Denominação Comum Internacional
DFA	Deficientes das Forças Armadas
DM	Dispositivos Médicos
DRT	Doença Renal em fase Terminal
FA	Forças Armadas
HFAR/PP	Hospital das Forças Armadas, Pólo do Porto
Gal	Galactose
GalNAc	N-acetilgalactosamina
IgA1	Imunoglobulina A1
IVA	Taxa de Valor Acrescentado
LMPQF	Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NeuNAc	Ácido N-acetilneuramínico/ ácido siálico
PCHC	Cosméticos e Produtos de Higiene Corporal
pIgA	IgA polimérica
pIgR	Recetor polimérico da Imunoglobulina
PVP	Preço de Venda ao Público
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SAD/PSP	Assistência à Polícia de Segurança Pública
sIgA	IgA secretora
ST6GalNAc2	Enzima N-acetilgalactosamida α -2,6-sialyltransferase 2
SucPorto	Sucursal do Porto
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TLR	Recetor do tipo Toll
Relatório LMPQF	2017

ÍNDICE DE ANEXOS

Parte I

Anexo Ia. Rótulo do manipulado Salicilato de Sódio 1,5%	38
--	----

Parte II

Anexo IIa. Folheto: Doar Sangue. Porquê?	38
---	----

Anexo IIb. Resumo das Características do Medicamento – Adrenalina	39
--	----

Anexo IIc. Resumo das Características do Medicamento – Metadona	44
--	----

Anexo IId. Resumo das Características do Medicamento – Petidina	52
--	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Parte II

Figura 1: Estrutura da IgA1	18
--	----

Figura 2: Esquema da O-glicosilação	19
--	----

Figura 3: Etapas do desenvolvimento da nefropatia	20
--	----

Figura 4: Microscopia de imunofluorescência	23
--	----

Figura 5: Algoritmo usado para o tratamento da Nefropatia por IgA	24
--	----

1. O Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (Sucursal do Porto, SucPorto)

1.1. Enquadramento

O Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (LMPQF) é um órgão logístico do Exército Português, dotado de autonomia administrativa e financeira, dedicado a dar apoio logístico farmacêutico às Forças Armadas (FA). Foi criado em 1918, através do decreto-lei nº 3864, de 16 de fevereiro, devido à constatação da falta de apoio farmacêutico na I Guerra Mundial. Este é considerado uma das primeiras indústrias farmacêuticas portuguesas.^{1,3}

Fazendo parte das FA portuguesas, tem diversas particularidades e responsabilidades, como são exemplo disso o estabelecimento de reservas estratégicas para situações de emergência, apoio farmacêutico exclusivo aos militares, aos seus familiares e aos deficientes das forças armadas (DFA). Portanto, as suas principais missões são o apoio logístico de aquisição, produção e distribuição de medicamentos, incluindo dispositivos médicos e reagentes, aos Hospitais Militares e a todas as outras unidades e órgãos das FA. Para além disso, é responsável pela produção de manipulados, antídotos e outros produtos de saúde. A sua função não se cinge à área farmacêutica, sendo que outra das suas responsabilidades é referente à área sanitária, incluindo análises de água, desinfecções, desinfestações e desratizações.¹

O LMPQF dedica-se, também, ao desenvolvimento e inovação, sendo a investigação e divulgação do conhecimento científico uma componente relevante da sua atividade. Recentemente foi também envolvido em projetos de grande interesse nacional, incluindo a avaliação da sua capacidade para produzir medicamentos derivados do plasma, produção de medicamentos órfãos e de alguns fármacos abandonados pela indústria. Um dos projetos recentemente aprovados pelo Centro de Investigação da Academia Militar é o Biobanco de Identificação Genética.^{1,4}

De referir ainda que o LMPQF é o único laboratório no país responsável pelo fabrico, embalagem e distribuição da metadona, usada no programa de substituição de opiáceos.

1.2. Localização e Horário de Funcionamento

A sede do LMPQF fica em Lisboa, sendo que existem mais sete sucursais distribuídas por Portugal (Coimbra, Évora, Lumiar, Santa Margarida, Oeiras e Porto). A sucursal do Porto, na qual estagiei, está localizada na Avenida Boavista, dentro do perímetro militar do Hospital das Forças Armadas/Polo do Porto (HFAR/PP).

As Sucursais do LMPQF desenvolvem atividades farmacêuticas de logística militar, hospitalar e de cuidados farmacêuticos, estes últimos prestados aos militares e seus familiares,

assim como aos DFA. Portanto, foi no âmbito desta última atividade que desenvolvi o meu estágio, uma vez que os cuidados farmacêuticos prestados a estes grupos específicos de utentes assemelham-se muito ao que acontece numa farmácia tradicional, pelo que farei, sempre que necessário, os paralelismos entre estas duas atividades farmacêuticas, militar e civil.

Segundo o decreto-lei nº53/2007, de 8 de março, “*as farmácias podem estar abertas entre as 6 e as 24 horas, todos os dias da semana*”. A Sucursal permanece aberta de Segunda a Sexta, fechando aos fins-de-semana e feriados. O seu horário de atendimento é das 8h30 às 16h30, estando encerrada na hora de almoço, entre a 13h e as 14h. Sendo uma unidade militar, não se relaciona com o Ministério da Saúde pelo que não participa no turno de serviço permanente, nem no turno de regime de reforço.⁶

1.3. Caracterização física e espacial

O artigo 29 do decreto-lei nº307/2007, de 31 de agosto, veio explicitar que “*as farmácias devem dispor de instalações adequadas a garantir a segurança, conservação e preparação dos medicamentos*”, bem como, “*a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e do respetivo pessoal*”. Como tal, legislaram-se as características espaciais essenciais, que todas as farmácias devem ter, para o seu bom funcionamento.⁵

A SucPorto está dividida em dois pisos, sendo que apenas é permitido o acesso aos utentes ao primeiro (rés-do-chão). Neste, temos a sala de atendimento ao público, que dispõe de um balcão, com três computadores. Nesta sala estão organizados determinados produtos de venda livre, tais como os Cosméticos e Produtos de Higiene Corporal (PCHC), dietéticos e suplementos alimentares. Apresenta ainda um frigorífico, onde são armazenados produtos que requerem refrigeração, uma estante destinada aos produtos sazonais e, por fim, uma outra reservada a produtos com baixa rotação, aos quais se atribuiu um desconto de 20%, de modo facilitar o seu escoamento. Está ainda presente uma balança. O gabinete de aconselhamento farmacêutico também se encontra neste piso, sendo o local onde se poderão efetuar avaliações da pressão arterial e determinações bioquímicas, tais como glicemia, colesterol e triglicérides, e o posterior aconselhamento.

Na zona de receção e armazenamento encontramos os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), dispositivos médicos (DM) e outros produtos farmacêuticos. Estes estão armazenados em estantes e gavetas, de acordo com a via de administração, grupo farmacoterapêutico e forma farmacêutica.⁵

A sucursal dispõe de um pequeno laboratório, onde são realizados alguns manipulados. O armazém logístico também se encontra neste piso e é destinado a armazenar medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos, destinados ao abastecimento do HFAR/PP

e das unidades militares apoiadas pela SucPorto. Por fim, podemos encontrar ainda umas instalações sanitárias.

No piso superior, encontram-se os gabinetes do Chefe da Sucursal, Coordenador Técnico das Sucursais e gestão administrativa. Para além disso, existem instalações sanitárias e a sala do pessoal. Este piso é partilhado com membros da Farmácia Hospitalar do HFAR/PP, sendo que aqui também se encontram os seus gabinetes.

1.4. Recursos Humanos

Segundo o decreto-lei nº307/2007, de 31 de agosto, cada farmácia deve dispor, *“pelo menos de um diretor técnico e de outro farmacêutico”*, os quais podem ser *“coadjuvados por técnicos de farmácia, ou por outro pessoal devidamente habilitado”*.⁵

A SucPorto, neste momento, é constituída pelos seguintes colaboradores: Dr. Paulo Cruz (Major Farmacêutico, Chefe da Sucursal do Porto e Diretor Técnico da mesma), Dr.^a Isabel Moreira e Dr.^a Rita Pereira (Farmacêuticas), Manuel Pinto da Costa (Coordenador Técnico), Susana Queirós e Susana Barros (Técnicas de Farmácia), Helena Rodrigues (Administrativa), Anabela Gonçalves e Duarte Santos (Assistentes Técnicos), Cármen Cruz e Rosa Pereira (Assistentes Operacionais) e Amílcar Raimundo (Encarregado Operacional).

1.5. Sistema informático

O sistema informático mais utilizado na sucursal é simples e intuitivo, facilitando as tarefas diárias. Trata-se de um sistema com acesso a informações relevantes acerca dos produtos, nomeadamente detém informações do Infarmed relativas aos produtos, folheto informativo e Resumo das Características do Medicamento (RCM). Na ficha de cada artigo é possível registar a localização dos produtos por secção e gaveta, o que torna mais fácil a dispensa do medicamento. Para além disso, é possível criar uma ficha para cada utente, pelo que podemos aceder ao seu histórico.

O sistema permite uma gestão simples das existências, tendo disponíveis sugestões de encomendas sempre que um artigo atinge um valor igual ou abaixo do mínimo estabelecido. Cabe ao farmacêutico responsável rever todas as sugestões e fazer a decisão mais favorável.

1.6. Fontes de informação

O exercício da profissão farmacêutica permite lidar de perto com os utentes e trabalhar com a vanguarda das soluções terapêuticas, pelo que nos é exigida uma constante renovação de conhecimentos, de modo a garantir a máxima qualidade em aconselhamento farmacêutico.

O LMPQF tem ao seu dispor diversas fontes de informação, sendo elas em formato papel e *online*. No primeiro formato, o laboratório detém o “Simposium Terapêutico”, o “Índice Nacional Terapêutico” e o “Prontuário Terapêutico”. Foi a classificação farmacoterapêutica deste último que serviu de orientação ao armazenamento dos produtos farmacêuticos na sucursal.

Os computadores estão ligados à rede, o que lhes permite o acesso à internet. Deste modo, fica facilitada a consulta de fontes fidedignas, tais como a base de dados infomed (o qual está associado ao Infarmed), o site da European Medicines Agency (EMA), entre outros *sites* com informação relevante. *Dado o desconhecimento inicial dos nomes comerciais de certos medicamentos e produtos, tornou-se também uma solução viável quando o utente solicitava algo, mas não sabia, como poderia ser de esperar, a substância ativa correspondente.*

2. Gestão da Farmácia

O ciclo do medicamento na farmácia engloba todo um conjunto de processos interligados, os quais são imperativos para que se consiga garantir não só a qualidade do serviço prestado aos utentes, mas também garantir a melhor logística e gestão da farmácia, evitando custos desnecessários. Todo o ciclo passa pela seleção dos medicamentos a adquirir, a devida aquisição e receção dos mesmos, armazenamento, que respeita as regras estipuladas para uma boa conservação e, por fim, a dispensa ao utente. Sendo assim, o ciclo envolve diversos colaboradores, cuja função é garantir o máximo rigor em todas as fases.

2.1. Seleção e aquisição

Na SucPorto são os farmacêuticos quem faz a gestão das encomendas, naturalmente com recurso ao sistema informático. A decisão do que deve existir em *stock* e em que quantidades, baseia-se em estimativas que levam em consideração as necessidades dos utentes ao longo do ano. O sistema informático permite fazer essa apreciação, desenvolvendo gráficos para cada produto, de acordo com os consumos. Uma vez que no LMPQF apoia, na sua maioria, utentes na faixa etária elevada, a demanda é maior para medicação crónica, tais como anti-hipertensores, antidiabéticos e antilipídicos.

No entanto, há também a possibilidade de encomendar um produto específico para uma pessoa específica. Para este efeito utiliza-se o sistema informático, que está ligado ao sistema de encomendas, ou pelo contato direto com o fornecedor, através da linha telefónica. Este último era mais usado nos casos em que o produto se encontrava rateado ou esgotado.

O farmacêutico tem então, nas suas mãos, a responsabilidade de gerir os recursos disponíveis da maneira mais consciente e racional possível, atendendo às necessidades habituais ou pontuais.

Durante o estágio pude observar como era feito o processo de encomenda diário, assim como de utilizar quer o sistema informático ou a linha telefónica com o intuito de encomendar algo específico requerido pelo utente.

2.2. Receção e conferência de encomendas

A receção das encomendas, na SucPorto, decorre em duas alturas diferentes do dia (manhã e tarde). O primeiro passo passa por conferir a encomenda qualitativa e quantitativamente, verificando sempre a sua correspondência com a fatura. Deve-se verificar o correto

acondicionamento, o número de unidades, o número de lote, prazos de validade e, em alguns casos, os respetivos documentos técnicos, tais como, certificados de análise (manipulados) e certificados de libertação de lote (no caso das vacinas e hemoderivados). Para além disso, deve-se confirmar a taxa de valor acrescentado (IVA), o preço de venda ao público (PVP) e o total líquido.

Os medicamentos que exijam condições especiais de armazenamento (ex.: refrigeração, estupefacientes, etc.) devem ser os primeiros a ser conferidos, de modo a manter as características exigidas. No caso dos estupefacientes e psicotrópicos, sendo fármacos com potencial aditivo, estão devidamente legislados, exigindo uma segurança maior. Estes são entregues ao farmacêutico, numa caixa à parte dos outros medicamentos, sendo acompanhados dos documentos requeridos por lei.⁷

Após a conferência da encomenda, procede-se ao registo no sistema informático, sendo atualizados os *stocks*, datas de validade e preços. Para os produtos novos é necessário proceder à criação da ficha do produto. Para os produtos que não tenham código de barras nem Código Nacional do Produto (CNP), é impressa uma etiqueta com a caracterização do produto, o que engloba o código de barras, CNP, PVP e IVA.

2.3. Armazenamento

O armazenamento dos produtos é feito de modo diferente e em locais diferentes, dependendo das suas características e exigências legais. Deste modo, os locais de armazenamento têm de garantir a perfeita conservação dos produtos existentes na farmácia, assegurando determinados parâmetros, tais como, espaço, luz, temperatura, humidade e segurança requeridos pelos fármacos. Cabe à farmácia a responsabilidade de garantir o bom estado de conservação dos mesmos, devendo dispor de sistemas de medição e registo da temperatura e humidade.⁵

Como já foi dito, a zona de receção e armazenamento é o local onde se encontram a maior parte dos produtos da Sucursal, nomeadamente MSRM, MNSRM e DM. Encontram-se armazenados em estantes e gavetas, tendo em conta o grupo farmacêutico, via de administração, forma farmacêutica e classificação. Os MSRM estão organizados segundo a ordem estabelecida no prontuário terapêutico, por ordem alfabética da substância ativa e, dentro desta ordem, pela ordem alfabética da marca comercial. Os suplementos alimentares, CPHC e DM estão organizados da maneira mais conveniente: ordem alfabética, marca, ou até mesmo, indicação terapêutica. O armazenamento segue uma regra específica denominada “*first expire first out*”, em que os fármacos estão dispostos de acordo com a sua validade, estando mais à frente aqueles que expiram primeiro, de modo a facilitar o seu escoamento.

Alguns medicamentos precisam de condições especiais de armazenamento, como é o caso dos medicamentos que necessitam de refrigeração, os quais têm que ser conservados a uma

temperatura entre os 2 e os 8 °C. Estes estão guardados no frigorífico, que se encontra na zona de atendimento, sendo a sua temperatura constantemente monitorizada, de modo a garantir os parâmetros solicitados. O armazenamento dos estupefacientes e psicotrópicos é também ele diferente, sendo guardado num cofre, com acesso garantido apenas aos farmacêuticos.⁷

Mensalmente, é feita uma conferência de todos os produtos existentes na Sucursal, de modo a verificar a veracidade dos *stocks* informáticos e identificar possíveis erros. São averiguadas características como quantidade, número de lote e prazo de validade. Este também serve para apurar os medicamentos que possam estar quase a expirar, sendo deslocalizados para as prateleiras destinadas ao escoamento rápido.

No início do estágio, realizei inúmeras conferências de stock. Adicionalmente, participei por diversas vezes na dispensa e armazenamento dos produtos requisitados pela Sucursal. Auxiliar no armazenamento e conferência das validades e stocks ajudou-me a perceber a organização da Sucursal, o que se tornou muito útil, mais tarde, na dispensa dos produtos farmacêuticos aos utentes. Para além disso, contribuiu para um maior conhecimento acerca dos produtos existentes, grupos fármaco-terapêuticos, consolidação das indicações e mecanismos de ação e, ainda, os nomes comerciais dos medicamentos.

2.4. Dispensa

O farmacêutico a trabalhar numa farmácia de oficina tem o dever de dispensa de medicamentos, assim como de aconselhar quanto à terapêutica, promover a saúde do utente, incentivar ao uso racional do medicamento e colaborar com o Infarmed na farmacovigilância, nomeadamente na identificação de reações adversas ao medicamento. Todas estas funções devem ser executadas no ato de dispensa ao utente, sobretudo devido ao maior contacto farmacêutico-utente, que se pode ter nesta fase do ciclo do medicamento. É isto que torna realmente importante a função do farmacêutico de oficina.⁵

Após um mês a observar e auxiliar as farmacêuticas no ato de dispensa, comecei a ser independente e a atender os utentes sozinho. Tornou-se uma tarefa muito gratificante, pois comecei verdadeiramente a perceber a real importância da profissão. Os colaboradores da Sucursal estavam sempre disponíveis para me ajudarem, em qualquer dúvida técnica ou farmacoterapêutica que pudesse surgir, pelo que me senti sempre apoiada, dando-me mais confiança na prática farmacêutica. Aprendi a importância da passagem correta da mensagem, uma vez que os utentes ficavam sempre mais seguros quando a informação da posologia era colocada nas embalagens. No entanto, apercebi-me que, por vezes, a passagem da informação, mesmo detalhada em papel, não é suficiente, sendo necessária a ajuda de familiares. Um dos casos que vivenciei foi de um senhor, provavelmente com princípios de demência ou Alzheimer, que veio à Sucursal sozinho. Por muito que lhe explicasse o que tinha que fazer, a informação

dissipava-se na memória dele, pelo que me questionava frequentemente com a mesma pergunta. São casos em que a nossa função acabava por ficar limitada, tendo o familiar do utente a maior responsabilidade.

O meu local de estágio era maioritariamente visitado por utentes idosos, tal como já referi, os quais têm medicação crónica, na sua maioria. Por vezes não dispúnhamos da marca que o utente estava acostumado a levar, tendo que lhe dispensar uma de outro laboratório, o que se tornava confuso para ele. Torna-se necessário frisar muito bem o decorrido e que os produtos são semelhantes, de modo a garantir que estes não se enganam.

Mais do que isto, aprendi que estabelecer uma relação de confiança entre utente e farmacêutico é muito importante. Neste caso, os pacientes eram sempre os mesmos, tornando-se importante reter os seus nomes, dar-lhes a atenção merecida, fazê-los sentir acarinhados e suportados. Deste modo, vir à farmácia torna-se algo agradável e que transmite segurança.

2.4.1. Receitas

Neste momento existem em circulação dois tipos de prescrição: a manual, que é aquela efetuada em documento pré-impresso, e a eletrónica, resultado do recurso a equipamentos informáticos. Esta última pode tomar a forma desmaterializada (chamada “receita sem papel”, podendo aceder-se à mesma por meio de equipamento eletrónico) e a forma materializada (que resulta da impressão da receita feita por meios eletrónicos).⁸

O despacho nº 2935-B/2016 determinou a obrigação de uso exclusivo da receita eletrónica desmaterializada, com efeito a partir de 1 de abril de 2016, para todas as entidades do SNS. Esta nova forma veio oferecer uma maior segurança e eficácia na dispensa, sendo que é fornecido ao utente um código de acesso, ao qual só ele tem acesso. Esta receita tem a vantagem de permitir a prescrição de diferentes tipos de fármacos, tudo na mesma receita (ex.: MSRM com MNSRM). Para além disto, o utente poderá requerer todos os medicamentos da receita de uma vez ou obtê-los de forma gradual no tempo e até mesmo aviá-los em estabelecimentos distintos. A receita tem uma validade de 30 dias, excecionando os casos em que a receita é renovável, devido a linhas de tratamento prolongado, tendo uma validade máxima de 6 meses.^{10, 9, 11}

A receita materializada é de uso excecional, sendo usada apenas em caso de operação *offline*. Estas podem ser renováveis, no caso de medicamentos usados em tratamentos de longa duração, até um máximo de 3 vias. A manual também poderá ser utilizada de modo excecional, nos casos descritos na lei: falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescriptor e prescrição ao domicílio, até um máximo de 40 receitas por mês. Antes da dispensa do produto, a Sucursal tem que verificar, no canto superior direito, se esta tem assinalada alguma destas exceções legais.^{10, 9, 8, 11}

2.4.2. Sistemas de Participação

O decreto-lei nº195-D/2015, de 30 de junho, refere-se aos regimes de participação do Estado no custo dos medicamentos. Deste modo, surgem os escalões de participação do Estado no custo dos medicamentos, que pretendem sobretudo promover a justiça social. Existem 4 escalões, sendo que o A fixa uma participação de 90%, estando dirigido para as especialidades farmacêuticas utilizadas, por exemplo, para tratamento de doenças crónicas. Para determinados casos, como é o dos pensionistas, há um regime de participação especial, em que o Estado paga 100%. Algumas patologias também estão devidamente tabeladas, sendo que no caso do Lúpus, a participação também é total. Esta é sempre feita em relação ao PVP.¹²

No LMPQF só são aceites prescrições para subsistemas específicos para os indivíduos das FA e suas famílias. São eles a Assistência na Doença aos Militares (ADM), Assistência na Doença aos Militares da Guarda (ADMG) e Assistência à Polícia de Segurança Pública (SAD/PSP). Dentro destes subsistemas os indivíduos dispõem de participações próprias, sendo que existe um grupo específico chamado DFA, cujo regime está previsto na portaria 1034/2009, de 11 de setembro, o que lhes permite obter qualquer produto farmacêutico de forma gratuita.¹³

2.4.3. Validação

A receita, para ser válida, tem que conter, de um modo geral, a seguinte informação: dados do utente (nome, nº de utente, nº de beneficiário e participações especiais), nº de receita, data e validade da prescrição, local de prescrição/código, identificação do médico prescriptor, Código Nacional da Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM). A prescrição do medicamento deve ser efetuada pela denominação comum internacional (DCI) da Substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, quantidade e posologia. Em determinados casos, devidamente justificados, a prescrição pode conter a denominação comercial, em vez do DCI. Para tal, o médico tem que explicitar na receita a justificação técnica que o leva a não permitir a substituição do medicamento em causa. Estas são colocadas sob a forma de exceções, sendo que a exceção a) refere-se à “margem ou índice terapêutico estreito”; a exceção b) é dirigida a “reação adversa prévia”; e por fim, a exceção c), referente à “continuidade de tratamento superior a 28 dias”. Neste último caso, o paciente pode, mesmo assim, optar por outro similar, porém este tem que ter um PVP igual ou inferior.^{11, 8}

No caso dos DFA, visto estes terem participação especial, há certos aspetos a ter em conta, nomeadamente na validação da receita. *Durante o estágio, este era o tipo de receitas que mais vezes tinham que ser reencaminhadas para o médico, por erros, que não permitiam a sua dispensa. Os termos legais implicam que na receita esteja mencionada portaria nº 1034/2009, de 11 de setembro, seguida da assinatura do médico. Para além disso, nestes casos específicos, os MSRM não podem vir na mesma prescrição que os MNSRM, o que aconteceu por diversas vezes. Outros erros comuns eram, principalmente nas receitas manuais, as quais por vezes vinham sem*

a justificação assinalada, sem vinheta do médico, ou sem nº de utente. No período de transição dos pedidos de cartões da assistência médica, ocorria muitas vezes o fim do prazo de validade dos mesmos, pelo que não podíamos dispensar os MSRM.

2.4.4. Conferência e entrega do receituário

No ato da dispensa, é necessário imprimir o comprovativo de faturação, que no caso das prescrições materializadas e manuais é feito no seu verso. Neste têm que constar informações relativas à Sucursal, ao paciente, à entidade, à medicação dispensada, assim como deve referir o número e lote, entre outros elementos relevantes. Adicionalmente, o utente tem que assinar o comprovativo, como forma de prova de como levantou os medicamentos.¹⁴

Todos os dias procede-se à confirmação das receitas, de modo a detetar erros de validação. Esta prática diária permite a resolução rápida dos problemas detetados, sendo que, por vezes, torna-se necessário entrar em contacto com o utente, com o intuito de retificar o erro. Verifiquei que este procedimento era de extrema importância pois, para além de garantir que o utente havia recebido a medicação prescrita, implica também com a aceitação ou não da entidade em pagar a correspondente participação.

De seguida é efetuado o processamento administrativo das receitas. Apesar do LMPQF não trabalhar com o SNS, segue as regras descritas no “Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS”. Nesta fase, as receitas eletrónicas materializadas e manuais seguem um rumo idêntico: são organizadas por entidade e tipologia, em lotes de 30 receitas. Já no caso das receitas eletrónicas desmaterializadas, estas são, do mesmo modo, ordenadas por entidade e tipologia, contudo não há, para estas, limite de lote. No final do mês é realizado o chamado “fecho do mês”, no qual se emitem as faturas e notas de crédito ou débito, e se executa a impressão do verbete de identificação de lote. Estes documentos são enviados para a sede do LMPQF, em Lisboa, os quais procedem à sua entrega às entidades respetivas (ADM, ADMG e SAD/PSP).¹⁵

2.5. Devolução de produtos

Sempre que chega à sucursal um produto não encomendado, pedido por engano, em estado não comercializável, em aproximação do fim do prazo de validade ou ainda nas situações em que o Infarmed, ou o detentor de AIM declara a retirada do produto do mercado, este tem que ser devolvido ao fornecedor, sendo que se tem que reunir alguma documentação, de modo a esclarecer a situação em questão. Assim, procede-se à procura da fatura referente ao produto, sendo verificada a identificação do produto, quantidades e PVP. Posteriormente emite-se uma nota de devolução, onde se esclarece o motivo da mesma.

3. Caracterização de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos

O decreto-lei 307/2007, de 31 de agosto contém a lista da tipologia dos produtos autorizados a serem fornecidos pelas farmácias. A SucPorto dispõe de algumas delas, podendo, no entanto, por requisição de um utente, encomendar-se um produto farmacêutico que não faça parte do *stock* habitual, desde que o fornecedor tenha em *stock* o mesmo.⁵

O título de medicamento de uso humano é dado a determinadas substâncias (ou associação), que sejam dotadas de “*propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos*”. Estes podem ser classificados, quanto à sua dispensa, em MSRM e MNSRM.^{16, 17}

3.1. Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM)

Os MSRM são todos aqueles medicamentos que “*possam constituir, direta ou indiretamente, um risco*” à saúde do utilizador, seja este devido às características da substância, ou até mesmo à frequência com que são utilizados. Os medicamentos que sejam administrados por via parentérica, também são considerados MSRM. Dentro desta categoria, podemos diferenciá-los em MSRM de receita médica não renovável (ex.: antibióticos), de receita renovável (ex.: tratamentos crónicos), especial (ex.: estupefacientes e psicotrópicos) e restrita (ex.: doentes em regime de ambulatório).^{17, 24}

Este tipo de medicamentos, tal como o nome indica, necessitam de uma prescrição médica para serem dispensados, sendo que são de venda exclusiva em farmácia. Para todos eles o PVP está previamente definido.

3.1.1. Estupefacientes e Psicotrópicos

Sendo os estupefacientes e psicotrópicos substâncias suscetíveis de promover tolerância e dependência física e devido à inerente rede de tráfico, torna-se necessário proceder a manobras de controlo apertadas. Sendo assim, a dispensa deste tipo de medicamentos está sujeita a legislação especial, que impõe um regime de dispensa diferente.⁷

Uma das diferenças consiste na requisição dos medicamentos, que é feita pelo farmacêutico ao armazenista, juntamente com o preenchimento anexo VII ao decreto-lei nº 981/98, de 8 de junho, o qual apresenta original e duplicado. O armazenista disponibiliza o medicamento, enviando-o juntamente com o pedido de requisição original, sendo rececionado pelo farmacêutico, que o armazena no cofre. Este pedido de requisição tem que ficar guardado em arquivo por, pelo menos, três anos. Ao efetuar a dispensa, o farmacêutico tem que verificar a legalidade da prescrição e registar informaticamente alguns dados obrigatórios, tais como: a identificação do doente ou representante, nº da prescrição, identificação da farmácia, data da dispensa e nome do medicamento a dispensar. Por fim, efetua-se o arquivo do impresso que detém as informações da dispensa e a assinatura do utente, tendo que ser guardado durante três anos. Para fins de controlo, as informações relativas à dispensa deste tipo de medicamentos têm de ser

enviadas para o Infarmed até dia 8 do mês a seguir à dispensa. É de referir que este tipo de medicamentos não pode constar em receita onde estejam prescritos outros medicamentos.^{11, 18}

3.1.2. Medicamento Genérico

O medicamento genérico é aquele “*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*”.¹⁶

Por lei, estes medicamentos só podem ser comercializados após expirado o período de proteção de patente do produto de referência e são identificados pelo seu nome, seguido da dosagem, forma farmacêutica e a sigla “MG”.^{16, 19}

Está estabelecido na lei que “*as farmácias devem ter sempre disponíveis para venda no mínimo três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo, devendo dispensar o de menor preço, salvo se for outra a opção do doente*”. Este tipo de medicamentos é muito importante para a sustentabilidade do SNS, sendo que as poupanças adquiridas possibilitam o investimento em medicamentos inovadores mais caros. Deste modo, o Infarmed tem criado campanhas de consciencialização para os utentes e incentivos para as farmácias.^{21, 11, 20}

Durante o meu estágio apercebi-me que as pessoas não têm ainda muita consciência do que são genéricos e do benefício social que podem trazer para o país. Deparei-me desde situações em que a pessoa me pedia para esclarecer a diferença genérico versus marca, sendo que acabavam, na maior parte dos casos, por levar o genérico, e outras em que o utente já vinha pré-formatado para o medicamento de marca, independentemente do seu preço.

3.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Os MNSRM são todos os medicamentos que não apresentam os requisitos descritos acima, no ponto 3.1., que caracterizam o MSRM. Na sua maioria, não dispõem de participação podendo ser vendidos tanto em farmácias como em pontos de venda devidamente autorizados. Atualmente, os MNSRM estão sujeitos a um regime de fixação de preço de venda ao armazenista (PVA) livre, sendo que apenas as margens máximas estão delimitadas. No entanto, existem MNSRM que, por razões de Saúde Pública, estão abrangidos por uma comparticipação do Estado. Nestes casos, só podem ser vendidos na farmácia, sendo os seus preços sujeitos a regras idênticas aos MSRM.^{23, 22}

Este tipo de medicamentos, como sabemos, também acarreta riscos, tantas vezes menosprezados pelo público em geral, contribuindo para casos de automedicação descontrolada. Sendo assim, compete ao farmacêutico alertar o utente sobre os cuidados ter e sensibilizar os utentes para uma utilização responsável deste grupo de medicamentos, garantindo, assim, um uso seguro e racional.

3.3. Medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.²⁹

Durante o meu estágio apenas tive a oportunidade de proceder à preparação de um manipulado, o salicilato de sódio a 1,5%, frequentemente usado em fisioterapia. O processo de preparação passou pela pesagem do salicilato de sódio e a posterior diluição em água purificada. A preparação foi depois acondicionada em frasco de vidro âmbar, ao qual foi colocado um rótulo com informações relevantes e alertas de utilização e conservação. O prazo de validade atribuído foi de 3 meses. Para todos os manipulados tem de se preencher uma ficha técnica na qual constam informações como a identificação do manipulado, número de lote, composição (com os lotes respetivos às matérias-primas), quantidades usadas e descrição do modo de preparação.

3.4. Medicamentos e Produtos veterinários

Medicamento veterinário “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”.^{30, 31}

Não existem medicamentos, ou produtos destinados ao tratamento dos animais em *stock*, na SucPorto, contudo, quando solicitados pelo utente, são disponibilizados no mais curto espaço de tempo.

3.5. Dispositivos Médicos (DM)

Um DM é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo”, destinado a ser usado para diversos fins, os quais podem passar pelo diagnóstico, prevenção e controlo da doença, lesão ou deficiência, substituição ou alteração de um processo fisiológico, ou até mesmo no controlo da conceção. Contudo, o seu efeito benéfico não se pode traduzir por mecanismos farmacológicos, metabólicos ou imunológicos. Sendo que estes são classificados em quatro classes distintas, “tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico”.^{25, 26}

Dada a tipologia de utentes que passa todos os dias na SucPorto, existe uma vasta gama de dispositivos médicos destinados a suprir as suas necessidades. Dentro dos mais dispensados temos os artigos dirigidos aos problemas urológicos (fraldas, sacos coletores de urina), os produtos ortopédicos (meias de compressão elásticas), soluções oculares, material de penso e suturas ou canadianas. Para além disso, fruto de uma estreita colaboração com o Serviço de Estomatologia e Medicina Dentária do HFAR/PP, a Sucursal tem à sua responsabilidade próteses e material de implantologia.

Todos os dias são dispensados dispositivos médicos na SucPorto. Dadas as suas características específicas, o aconselhamento e orientação sobre esta vasta gama de artigos, tornou-se um dos grandes desafios do meu estágio. Contudo, e com o auxílio das farmacêuticas e técnicas da farmácia, consegui alargar a minha área de conhecimentos e fui-me sentindo cada vez mais capaz de aconselhar os utentes.

3.6. Suplementos alimentares

Os suplementos alimentares são definidos 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*”. Estes podem apresentar-se sob diversas formas, podendo conter uma variedade de substâncias e nutrientes tais como minerais, vitaminas, fibras, etc. Não podem ser confundidos como substitutos de uma alimentação saudável variada, sendo apenas complementos desta. Para além disso, não sendo medicamentos, não podem alegar propriedades profiláticas ou de cura.^{27, 28}

São muitas vezes publicitados com alegações equivocadas, levando os utentes a ter uma ideia errada sobre o determinado suplemento. Deste modo, torna-se um campo particularmente importante a ser escrutinado, e cabe à Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) a “*definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar*”.²⁸

Os suplementos mais comercializados na SucPorto eram todos aqueles destinados a melhorar a função cognitiva e cardiovascular, o que vai de encontro com a sua população alvo.

3.7. Cosméticos e Produtos de Higiene Corporal (CPHC)

Cabem neste grupo de artigos “*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*”.³²

A SucPorto dispõe de uma variedade imensa deste tipo de produtos, sendo que os mais procurados eram hidratantes corporais, cremes faciais antirrugas, pastas dentífricas, champôs, desodorizantes e protetores solares.

O mercado possui várias gamas de artigos, destinados a fins específicos, sendo que sempre me senti um pouco exacerbada com a quantidade de marcas e também, porventura, sem grande conhecimento na área. As farmacêuticas da SucPorto tiveram um papel preponderante na minha formação nesta área, uma vez que me orientaram sempre no aconselhamento aos utentes, dando-me algumas noções importantes e mostrando-me panfletos específicos das marcas, onde se detalhavam o seu uso e aplicação.

4. Serviços farmacêuticos prestados

Segundo a lei geral das farmácias de oficina, “*as farmácias podem prestar serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes*”. Assim sendo, a responsabilidade do farmacêutico não passa apenas pela dispensa do medicamento, englobando todo um outro conjunto de ações, destinadas a favorecer a qualidade de vida do utente.⁵

Como já foi mencionado, a SucPorto dispõe de um gabinete de aconselhamento farmacêutico, destinado maioritariamente à avaliação da pressão arterial e dos parâmetros bioquímicos, tais como glicose, triglicéridos e colesterol. Este tipo de serviço era muito requisitado, como era de esperar pela faixa etária mais predominante ser a idosa. *Deste modo, uma parte do meu estágio focou-se na avaliação destes parâmetros, o que se tornou bastante interessante, pois desenvolvi a capacidade de aconselhar, face aos resultados observados. Uma vez que a maior parte dos pacientes eram regulares, tornou-se possível o seu seguimento e muito gratificante ver aparentes melhorias nos valores. Percebi que se trata de um serviço que vai mais além, pois não se resume apenas a uma medição, mas onde se cria a oportunidade de conhecer melhor os pacientes e as suas preocupações, tantas vezes traduzidas em pressão arterial elevada, por exemplo. Deste modo, constatei que o farmacêutico deve ser empático e saber que, por vezes, os utentes que vão à farmácia não têm mais ninguém em casa e tudo o que precisam é de um pouco de atenção.*

5. Atividades desenvolvidas

O primeiro mês foi dedicado a conhecer a sucursal e os seus produtos. Deste modo, foi-me apresentado o pessoal e as suas funções e a forma como tudo funcionava e estava organizado. Adicionalmente, o Dr. João Carmo e o Dr. Paulo Cruz explicaram-me a estrutura geral do LMPQF, mencionando os novos projetos, nomeadamente a produção de produtos órfãos, medicamentos abandonados pela indústria e derivados do plasma. Para além de que me inspiraram a alcançar os meus objetivos e a explorar, cada vez mais, o conhecimento e, sobretudo, sensibilizaram-me para os problemas do mundo, os quais não estava totalmente a par.

Comecei por proceder à verificação dos *stocks*, o que incluía confirmar o número de unidades, lotes e validade, o que permitiu conhecer melhor os produtos e a sua localização. A avaliação da pressão arterial e parâmetros bioquímicos tornou-se uma responsabilidade minha. Acompanhar as farmacêuticas no balcão de atendimento começou a ser uma prática diária, o que me ajudou a perceber a tipologia de utentes que visitam a sucursal diariamente, o regime de participações e, claro, a proceder com a correta dispensa. No segundo mês já fui capaz de proceder à dispensa sozinha, sendo que, sempre que precisava, dispunha da ajuda dos restantes membros da sucursal. Pude participar ainda na preparação de um manipulado, muito utilizado pelos fisioterapeutas. Na última semana surgiu a oportunidade de visitar a sede do LMPQF, em Lisboa, sendo que o nosso “guia”, o Dr. João Carmo, subdiretor do LMPQF, nos mostrou as

instalações e nos explicou tudo o que se faz e que, num futuro, se ambiciona desenvolver no LMPQF.

Tema A. Nefropatia por IgA

1. Enquadramento

A Nefropatia por IgA é a glomerulonefrite mais comum no mundo, sendo que 15% dos pacientes podem progredir para falência renal, em 10 anos.¹ Como tal, torna-se uma situação de grande relevância em Saúde Pública, sendo importante o seu estudo. No entanto, não foi este o único motivo que me levou a explorar esta doença crónica. Recentemente, uma das minhas melhores amigas descobriu que detém esta enfermidade. Quando ela me abordou com dúvidas acerca da doença e da sua terapia farmacológica e não farmacológica, consegui perceber que era de origem autoimune, essencialmente pelo nome, e que era para toda a vida, porém descobri que não possuía as respostas às questões dela. Apercebi-me que eu não sabia, sequer, em que consistia a doença, pelo que não a podia auxiliar. Adicionando a tudo isto, ela começou o tratamento com anti-hipertensores, os quais lhe traziam imensas desvantagens no dia-a-dia, nomeadamente devido ao facto da minha amiga já ter tendência natural à hipotensão. Deste modo, surgiu uma necessidade, como futura farmacêutica, e como amiga, de investigar. O meu principal objetivo foi estudar as diversas hipóteses terapêuticas que ela poderia utilizar e analisar as perspetivas futuras neste campo. Adicionalmente, queria perceber, exatamente, a origem da doença, e quais os fatores que desencadeavam as crises. Mais tarde, durante a minha experiência no balcão da farmácia comunitária, percebi que muitos dos utentes que nos visitavam detinham uma qualquer condição renal, tornando-se evidente que as doenças relacionadas com os rins são muito prevalentes na nossa sociedade, nomeadamente na faixa etária idosa. Estes abordavam-me muitas vezes com dúvidas e medos acerca da sua doença, pelo que senti ainda mais a carência dos meus conhecimentos, e a importância de esclarecer as minhas próprias incertezas. Como tal, e para colmatar a minha aptidão como farmacêutica, decidi investigar as doenças renais, nomeadamente analisando a nefropatia por IgA. Sendo assim, considero que este trabalho de revisão bibliográfica me poderá auxiliar como futura profissional, dando-me a capacidade de resposta e aconselhamento que me foi exigido durante o estágio.

2. Introdução

A nefropatia por IgA foi descrita, primeiramente, por Jean Berger e Hinglais, em 1968, tendo ficado conhecida como Doença de Berger. Tal como o nome indica, trata-se de uma doença característica dos rins, especificamente uma glomerulonefrite ou inflamação do glomérulo do rim. Sendo que, a inflamação ocorre devido a uma deposição de anticorpos IgAs, maioritariamente, no mesângio glomerular. Esta é uma doença não sistémica, sendo a glomerulonefrite mais comum em todo mundo. Doenças sistémicas, tais como a *Henoch-Schonlein* púrpura, o lúpus sistémico eritematoso, dermatite herpetiforme e espondilite anquilosante são muitas vezes associadas com esta deposição de IgAs no mesângio glomerular.³³⁻³⁵

Esta é uma doença crónica, de progressão lenta, em que 30 a 40% dos pacientes progridem para doença renal em fase terminal (DRT), em 20-30 anos. Por este motivo, é considerada uma preocupação de Saúde Pública.^{34, 37, 39}

3. Fisiopatologia

Acerca do mecanismo fisiopatológico da nefropatia do IgA, sabe-se que este envolve a deposição de imunocomplexos, os quais contêm IgA1 deficiente em moléculas de galactose, no mesângio renal, induzindo danos irreversíveis no órgão. Contudo, ainda não se encontra bem definido todo o processo, pelo que são necessárias investigações mais alargadas, de modo a um profundo entendimento sobre o mecanismo da doença, descoberta de biomarcadores para uma validação facilitada, e implementação e monitorização de terapias específicas.^{36, 34, 41}

3.1. Imunoglobulina A1 (IgA1)

As IgAs são os anticorpos mais abundantemente produzidos no corpo humano, tendo um papel de extrema importância na imunidade. Estas identificam os possíveis invasores (os quais podem ser microrganismos ou toxinas) e neutralizam-nos, evitando a sua invasão e progressão no organismo. Encontram-se maioritariamente no leite materno, lágrimas, saliva, trato respiratório, trato gastrointestinal e génito-urinário.^{36, 40, 41}

Estruturalmente, o anticorpo é constituído por quatro cadeias polipeptídicas, duas cadeias leves e duas cadeias pesadas, ligadas por pontes dissulfeto, as quais lhe dão flexibilidade (região da dobradiça). Esta zona é constituída por aminoácidos, entre os quais estão a serina e a treonina, ambas O-glicosiladas por uma molécula de galactose, na maioria dos casos.^{36, 40}

A imunoglobulina pode ser secretada na forma monomérica (livre), ou na sua forma polimérica (duas IgA ligadas através da cadeia J), sendo esta última chamada IgA secretória, forma que lhe permite resistir à degradação. Para além disso, existem duas subclasses distintas, a IgA1 (que se encontra no soro na sua forma monomérica, e na mucosa na sua forma polimérica) e a IgA2 (que se encontra no muco, tipicamente na sua forma polimérica). As duas formas diferem entre si nomeadamente por diferenças na constituição da região da dobradiça. A IgA1 (figura 1) contém dois octapeptídeos repetidos com múltiplos resíduos de prolina, serina e treonina e 3 a 6 cadeias de O-glicano. Estas cadeias de O-glicanos consistem em N-acetilgalactosamina (GalNAc), que pode carregar uma molécula de galactose (Gal) e/ou um ácido N-acetilneuramínico/ ácido siálico (NeuNAc), dando origem a diferentes O-glicoformas.^{36, 41}

A glicosilação é uma característica bastante importante nas IgA1, pois, deste modo, quando muitos anticorpos se acumulam no organismo, estes são identificados pelo corpo e degradados.³⁶

As imunoglobulinas são produzidas sobretudo pelos linfócitos B. Quando estes são expostos a um antígeno, produzem plasmócitos, que por sua vez vão libertar IgAs das duas subclasses supracitadas. A IgA1 secretada na mucosa é transportada para as secreções externas, através da barreira epitelial, principalmente na sua forma polimérica (pIgA). O recetor polimérico da imunoglobulina (pIgR), expresso na superfície basolateral das células epiteliais, vai reconhecer a cadeia J das IgA1, funcionando como mediador do transporte. O complexo pIgA1-pIgR vai ser internalizado na face luminal da célula epitelial, local onde a pIgA detém um resíduo do pIgR, ao qual damos o nome de componente secretor, sendo que, deste modo, se forma uma IgA secretora (sIgA).⁴⁰

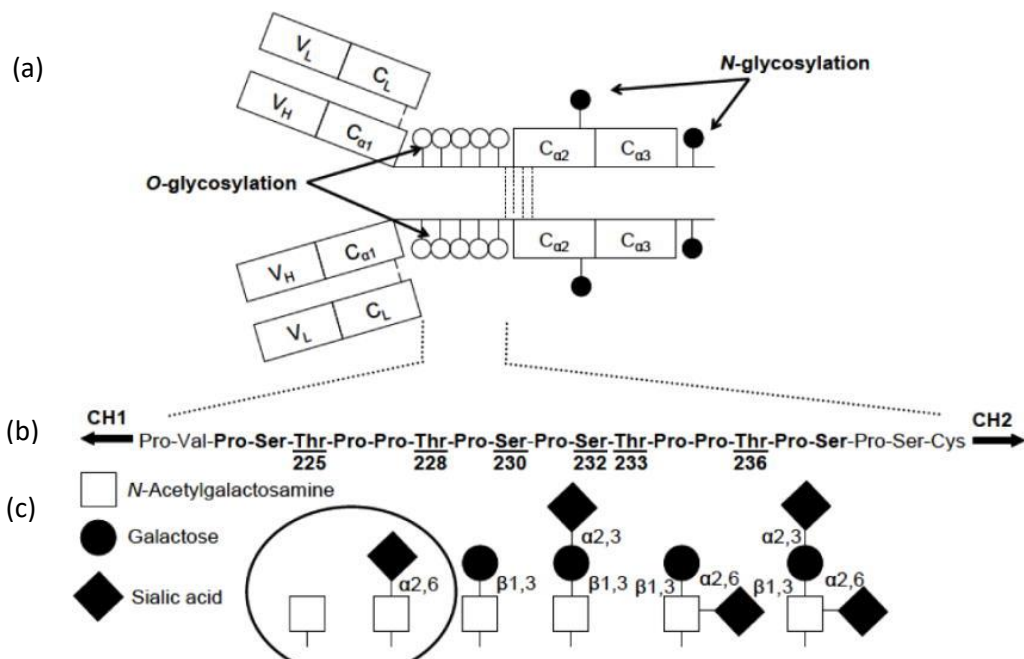


Figura 1: Estrutura da IgA1

(a) Localização da O-glicosilação na região da dobradiça; (b) Variantes de O-glicanos na região da dobradiça de IgA1 circulante humana. (c) O círculo demonstra os O-glicanos deficientes em galactose.⁴¹

3.2. Génese da Patologia

Como já foi referido acima, a doença desenvolve-se devido à deposição de IgAs anormais no mesângio renal. Segundo vários estudos, o desenvolvimento destes depósitos pode ser desencadeado pela combinação de diversos fatores. Por um lado, temos aqueles que dizem respeito às características da imunoglobulina, as quais favorecem ou não a sua deposição. Por outro lado, temos a resposta glomerular face ao depósito (susceptibilidade deste, capacidade de originar resposta inflamatória e da resolução da mesma). Por último, a tendência do rim responder à inflamação com mecanismos que promovam o dano renal (tais como, proteinúria, atrofia tubular, hipertensão e fibrose intersticial).^{33, 34, 40}

3.2.1. Alterações na O-glicosilação

A glicosilação é uma etapa fundamental na produção e manutenção de todas as glicoproteínas, ocorrendo após a síntese proteica. No que diz respeito à IgA1, existem 17 aminoácidos na região da dobradiça, dos quais cerca de 6 estão disponíveis para sofrer O-glicosilação. Neste local, os hidratos de carbono são constituídos por resíduos de prolina, serina ou treonina ligados a N-acetilgalactosamina (GalNAc). Sendo que, na configuração $\beta(1,3)$ pode ainda agregar-se uma Gal, e na configuração $\alpha(2,6)$ e/ou $\alpha(2,3)$ pode juntar-se uma ou duas unidades de NeuNAc. (figura 2).⁴⁰

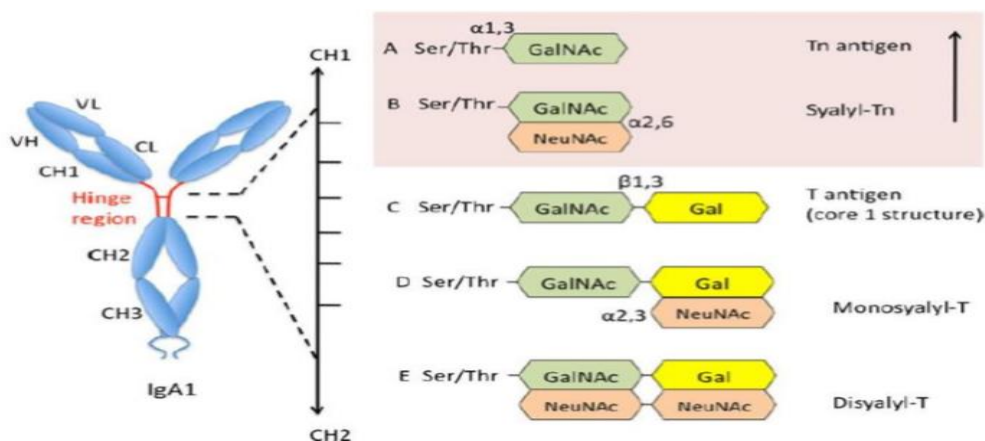


Figura 2: Esquema da O-glicosilação

Esquema da O-glicosilação que acontece na região da dobradiça da IgA1. Nesta região, o resíduo de serina ou treonina está ligado a uma GalNAc, a qual pode sofrer O-glicosilação em diferentes configurações. Na posição $\beta(1,3)$ liga-se a galactose; nas posições $\alpha(2,6)$ e/ou $\alpha(2,3)$, liga-se uma NeuNAc.⁴⁰

Enzimas específicas são necessárias para todo este processo, que começa com a adição da GalNAc ao resíduo de treonina ou serina. De seguida, pode ocorrer amplificação pela galactose, ligação que é catalisada pela enzima $\beta(1,3)$ -galactosyltransferase (C1GalT1), estando dependente da ação estabilizadora do chaperão Cosmc. Não havendo este estabilizador, não há adição de galactose. Por outro lado, em vez da galactose, pode adicionar-se a NeuNAc, sendo, neste caso, utilizada a enzima N-acetilgalactosamida α -2,6-sialyltransferase 2 (ST6GalNAc2). A este último processo chamamos sialização. Desequilíbrios nesta dinâmica podem explicar a gênese da IgA1 anormal (deficiente em Gal).^{37, 40}

Toda esta cascata de acontecimentos parece ser regulada por estímulos externos e citocinas. Alguns estudos demonstraram que níveis elevados de citocinas Th2 parecem funcionar como inibidores da glicosilação da IgA1, enquanto que, o estudo sobre a interação da IL-4 com a célula B humana, demonstrou que levava à maior produção de IgA1, porém, este aumento era acompanhado de diminuição da quantidade de mRNA Cosmc expresso. Consequentemente, esta diminuição do chaperão conduz a baixos níveis de C1GalT1, pelo que origina IgA1 deficientes

em galactose. A etapa da sialização também parece contribuir para a doença, estando aumentada, o que sugere que uma sialização prematura pode contribuir para o defeito geral da condição.^{37, 40}

Outro pormenor interessante é que a glicosilação da IgD faz-se de modo idêntico ao descrito para a IgA1. Era de esperar, então, que esta imunoglobulina apresentasse problemas, os quais não se verificam. O que demonstra que existe uma imunorregulação diferente para as duas imunoglobulinas.³⁷

3.2.2. Consequências da formação de IgA1 anormais

Na nefropatia por IgA, há uma glicosilação anormal dos resíduos de treonina e serina da imunoglobulina, sendo que esta passa a ser uma IgA1 deficiente em galactose. Deste modo, os anticorpos anormais não são identificados pelo organismo e não são degradados, consequentemente, acumulam-se. Contudo, verificou-se que esta anomalia isolada não era capaz de desencadear a doença. Como estas IgAs são diferentes das que normalmente circulam no organismo, o corpo não as reconhece como sendo do próprio, pelo que uma resposta imune é estimulada. O corpo vai reagir produzindo IgGs (conhecidas como anticorpos anti-glicano), as quais vão atacar as IgAs anormais, direcionadas contra o resíduo de GalNAc, que está na região da dobradiça, exposto, devido à falha na adição da molécula de galactose. Este passo é assistido

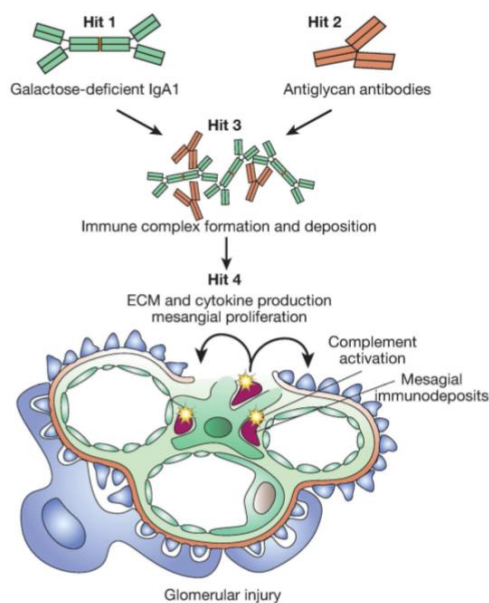


Figura 3: Etapas do desenvolvimento da nefropatia

A IgA1 deficiente em galactose vai estimular a geração de anticorpos anti-glicanos, os quais se vão ligar formando um complexo. Este complexo vai depositar-se no mesângio, induzindo uma resposta inflamatória, que leva a danos glomerulares.³⁷

por recetores do tipo toll (TLRs), que estão envolvidos na resposta à exposição a componentes da parede bacteriana e do envelope viral, e na ativação policlonal de linfócitos B e produção de imunoglobulinas.^{33, 36, 40}

As IgGs vão-se ligar às IgA1s anormais, formando um complexo imune, o qual vai migrar, a partir da corrente sanguínea, para locais de filtração, como é o caso dos rins, onde ficam depositados. Estes complexos, adicionados à maior capacidade das IgA1 anormais de se auto agregarem e à sua alta afinidade à matriz extracelular (nomeadamente à fibronectina e ao colagénio tipo IV), favorecem a deposição mesangial. Esta nefropatia é, então, considerada uma

hipersensibilidade do tipo III, o que quer dizer que a patologia e a inflamação vão ocorrer no local do depósito, e não no local onde foram criados os complexos. (figura 3)^{33, 36, 37, 40}

3.2.3. Ativação do Complemento

Quando há deposição dos complexos no mesângio glomerular, a via alternativa ou a via da lectina do sistema do complemento é ativada, sendo, subsequentemente, libertadas citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas que estimulam os macrófagos a migrar para o rim, acabando por contribuir para o dano glomerular. Pensa-se que a via alternativa e/ou a da lectina são as vias ativadas devido aos achados nas biópsias renais, nas quais se detetam normalmente C3 e não C1q, o que é sugestivo da ação das vias mencionadas e não da clássica.^{33, 36, 37, 40}

As células mesangiais ativadas também ajudam a sustentar a inflamação iniciada pelo complemento, secretando componentes da matriz extracelular e iniciando a cascata inflamatória (ativação da via de transdução de sinal de NF- κ B, aumento da expressão da óxido nítrico sintetase, libertação de mediadores da lesão renal, tal como a angiotensina II, citocinas, fatores pró-fibróticos e TNF- α). A inflamação sustentada leva à hiperplasia mesangial, apoptose, *stress* oxidativo e expansão da matriz mesangial.^{39, 40}

É importante referir que o glomérulo e o mesângio têm a função de ajudar a filtrar o sangue para remover desperdícios, mantendo as macroproteínas, incluindo os eritrócitos, no organismo, evitando que estes passem para a urina. Deste modo, quando há dano glomerular, estas moléculas vão para a urina, causando, no caso dos eritrócitos, hematúria.^{33, 36, 37, 40}

3.2.4. Modificação da clearance

A clearance modificada da IgA1 é um dos principais problemas da doença, e que, conseqüentemente a sustenta. Um dos primeiros problemas reside na formação dos complexos, que para além de serem demasiado grandes para entrar no espaço de Disse, no hepatócito, também são incompatíveis de se ligar com os recetores específicos deste. Estas características permitem-lhes escapar do metabolismo hepático e persistirem na circulação.^{39, 40}

A sialização anormal também é um problema que se verifica na doença, e que contribui para alterações na eliminação da IgA1. Para a clearance das glicoproteínas, é necessário que passem por um processo de metabolismo hepático, que é potenciado pela interação das mesmas com o recetor hepático, ASGP. Este medeia a endocitose das glicoproteínas às quais foi retirado o resíduo de ácido siálico. Em pacientes com nefropatia por IgA, verificou-se que os valores de NeuNAc estavam aumentados, e a clearance diminuída, pelo que se sugeriu que elevados níveis deste levam a uma clearance reduzida, por inibirem a interação com o recetor ASGP. Para além disso, quanto mais sializada estiver a molécula IgA1, mais negativamente carregada está, o que leva a uma maior afinidade pelas células mesangiais, aumentando a sua resistência à remoção hepática.^{39, 40, 42}

Outra das vias propostas para a falha na clearance e conseqüente persistência da IgA1 anormal no soro, é a ligação exacerbada desta a um recetor das células mesangiais, o CD17 (recetor da

transferrina). Estudos demonstram que este recetor está híper-expresso nesta patologia, corroborando a hipótese criada. Os monócitos e neutrófilos, especificamente os que expressam o recetor Fc CD89 na sua superfície, têm a função de promover a clearance destas glicoproteínas. Contudo, foi demonstrado que as IgA1 anormais inibem a síntese do recetor CD89, pelo que os monócitos e neutrófilos são incapazes de reconhecer o anticorpo anormal, levando a que os seus níveis séricos aumentem. Adicionalmente, também foi demonstrado que as IgAs de controlos saudáveis ligam-se com maior intensidade ao recetor CD89, quando comparados com IgA de doentes, diminuindo ainda mais a sua clearance.⁴⁰

3.3. Teoria do Sistema Imune da Mucosa

Há vários fatores que levam à criação da hipótese de que a Nefropatia por IgA estará relacionada com uma resposta anormal por parte do sistema imune mucoso. O que se constata é que as crises de hematúria ocorrem concomitantemente a uma infeção do revestimento da mucosa, sendo esta uma infeção do trato gastrointestinal (como acontece na doença celíaca) ou do trato respiratório superior (por exemplo, no caso das amigdalites), as quais impelem o organismo a produzir IgA1, começando a cascata da infeção mencionada anteriormente. Além disto, adiciona-se também o facto de que a IgA depositada no mesângio glomerular é principalmente a IgA1 polimérica, que é maioritariamente proveniente do sistema imune da mucosa.^{33, 36, 40}

3.4. Predisposição genética

Estudos apontam para que a nefropatia por IgA tenha uma base genética, sendo que se pensa que terá um carácter autossómico dominante, com penetração reduzida. Um estudo realizado em Itália, que abarcou 269 familiares diretos (assintomáticos) de indivíduos com a doença, verificou-se que 15,6% destes apresentavam micro hematúria, e que em 4 destes, a biópsia confirmou a existência da patologia. Ainda assim, o facto destes estudos familiares revelarem que portadores de IgA1 anormal são, maioritariamente, assintomáticos, sugere que existirão fatores adicionais, para além da genética, que promoverão o início da doença.^{39, 40}

Estudos de análise do exoma identificaram vários genes que poderão estar envolvidos na génese da patologia, os quais estão envolvidos quer no processamento e apresentação do antigénio (complexo principal de histocompatibilidade de classe I/ MHC-I), na imunidade da mucosa e na regulação da via alternativa do complemento. Estudos levados a cabo neste âmbito, nomeadamente um que teve lugar em duas populações distintas, a chinesa e a europeia, permitiram identificar cinco loci de suscetibilidade. Entre os quais, o loci CFHR1 (complement factor H-related 1), no cromossoma 1q31; e o CFHR3 (complement factor H-related 3), no cromossoma 21q12. Estes genes relacionados com o CFH são responsáveis por promover a síntese do factor H, proteína que ajuda na regulação do sistema do complemento, nomeadamente a via alternativa. Mutações no CFH leva à ativação descontrolada da via alternativa. Por outro

lado, a deleção combinada de CFHR1 e CFHR3 resulta numa diminuição do risco de desenvolvimento da doença, em 30%.^{39, 40, 43, 44}

4. Diagnóstico

A nefropatia por IgA apenas pode ser confirmada após uma biópsia renal, não havendo, de momento, métodos menos invasivos. Normalmente é feito um exame de microscopia de imunofluorescência à amostra, sendo que a característica mais distintiva evidenciada é a deposição de complexos imunes IgA1-IgG e moléculas C3 no mesângio glomerular. Estes achados permitem inferir que a doença é o resultado da deposição de imunocomplexos, que levam à ativação do complemento, nomeadamente a via alternativa e/ou da lectina.^{33, 37, 39, 40, 41}

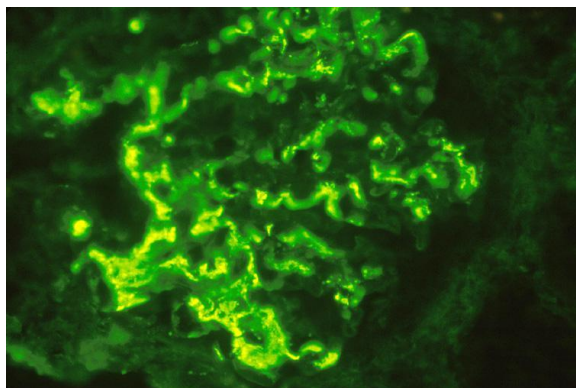


Figura 4: Microscopia de imunofluorescência

A análise da microscopia de imunofluorescência permite verificar a presença de depósitos de IgA no mesângio glomerulares, sendo esta uma das evidências mais características da doença.³³

Com o intuito de padronizar um método de avaliação da amostra obtida pela biópsia, criaram-se várias classificações. Uma das mais usadas, hoje em dia, é a classificação de Oxford, que é identificada pela mnemónica MEST, que corresponde aos parâmetros que se verificaram ser mais reprodutíveis e fiáveis. Estes são, a hiper celularidade mesangial (definida por M), esclerose segmentar/aderências/sinequias (S), hiper celularidade endocapilar (E) e atrofia tubular/fibrose intersticial (T).^{37, 39}

Inicialmente, a grande maioria dos portadores da doença são assintomáticos, podendo, caso seja feito um exame de rotina urinário, detetar-se algumas anomalias no sedimento urinário. Em muitos casos, os pacientes apresentam hematúria microscópica e proteinúria, por longos anos, que pode ser persistente ou intermitente. Cerca de 50% dos pacientes apresentam hematúria macroscópica, a qual é normalmente concomitante com uma infeção da mucosa (exemplo, trato respiratório inferior). A hematúria, por sua vez, pode levar a uma anemia.^{34, 40}

Estudos indicam a possibilidade de evolução para DRT, sendo que 10 a 20% dos pacientes progride para este estado em cerca de 10 anos com a doença, e 30% em 20 anos. Um dos maus preditores a longo prazo é a proteinúria extensa. Para além disso, a hipertensão descontrolada, a redução da taxa de filtração glomerular e a obesidade são fatores de risco adicionais.^{33, 34}

5. Tratamento

Quando os rins ficam danificados é impossível reverter os danos, pelo que o tratamento assenta numa perspetiva de prevenir futuros danos, evitar falha renal e prevalência das lesões

cardiovasculares. Neste seguimento, as *guidelines* apontam para o controlo da pressão arterial (que inclui uma alimentação saudável, preferindo refeições com pouco sal e gordura; e medicação anti-hipertensora) e prevenir a formação de imunocomplexos (tomando corticosteroides, tal como a prednisolona, que previne a produção de IgA1 e anti-glicano IgG).^{36, 38}

5.1. Terapia não farmacológica

Para estes pacientes é aconselhada uma dieta restrita em glúten. Contudo, esta só é eficaz em pacientes que desenvolvam uma reação alérgica ao glúten.³⁴

Para pacientes que desenvolvem hematúria macroscópica recorrente, provocada por amigdalites bacterianas, a amigdalectomia pode ser útil. Isto porque estas produzem IgA1, podendo contribuir para o desenvolvimento da nefropatia. A redução de proteinúria e hematúria, após amigdalectomia, foi verificada em pequenos ensaios clínicos, não randomizados, no Japão. No entanto, tais benefícios não são vistos em estudos em caucasianos. Resultados de meta-análises recentes não revelam eficácia da remoção das amígdalas quando utilizada sozinha. A *guideline* KDIGO (kidney disease improving global outcomes), por sua vez, não sugere a amigdalectomia para esta doença.³⁴

5.2. Terapia farmacológica

Pacientes com tensão arterial normal, com micro hematúria isolada e proteinúria *minor*, devem ser observados de perto, contudo não precisam de tratamento específico. Todos os outros doentes precisam de uma terapêutica individualizada. Pacientes com proteinúria mínima de 0,5-1 g/dia devem receber terapia de suporte otimizada, usando IECAS e/ou ARAS, com o objetivo de alcançar pressão arterial <103/80 mmHg e excreção urinária de proteínas <500 mg/dia.

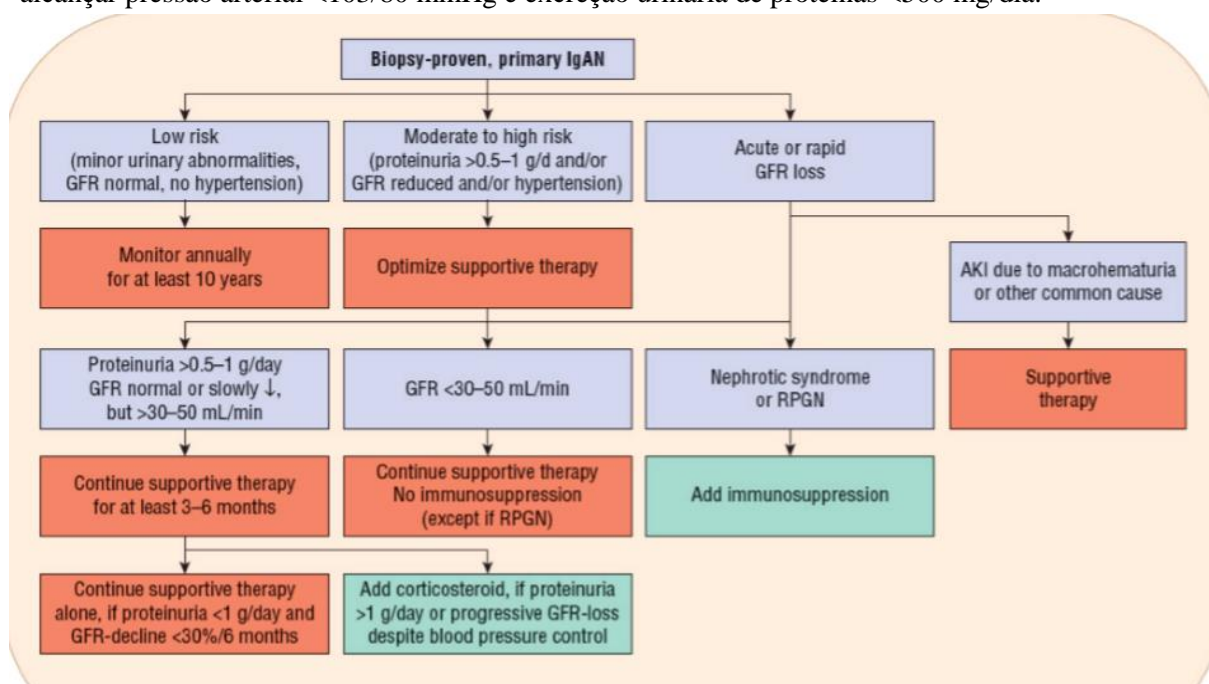


Figura 5: Algoritmo usado para o tratamento da Nefropatia por IgA³⁴

Para aqueles com proteinúria persistente maior 1g/dia, uma terapia de esteroides por 6 meses é a melhor opção, depois de 3-6 meses de cuidados de suporte otimizados. O óleo de peixe pode ser utilizado, se necessário. Não se deve utilizar imunossuppressores para os pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 30-50 ml/min, devido à falta de ensaios clínicos que demonstrem benefícios.³⁴

5.2.1. IECAs e ARAs

A hipertensão é um indicador de mau prognóstico nesta doença e alguns dos pacientes já apresentam uma função debilitada (má função diastólica ventricular), mesmo sendo normotensos, pelo que uma terapêutica anti-hipertensiva, logo desde o início, com IECAs e ARAs, é muito importante. As *guidelines* KDIGO recomendam o uso de IECAs e ARAs para reduzir a proteinúria e a tensão arterial. Ensaios clínicos randomizados têm mostrado que os IECAs e os ARAs podem reduzir a proteinúria e melhorar a função renal. No entanto, a duração ótima da terapia para reduzir o risco de DRT é desconhecido. Não há dados que suportem uma preferência pelos IECAs ou os ARAs, exceto, talvez, um melhor perfil de efeitos secundários dos ARAs quando comparados com os IECAs. Há já alguns dados que sugerem que a combinação dos dois pode oferecer uma maior redução da proteinúria comparado com a monoterapia, contudo ainda são precisos mais estudos para confirmar a veracidade desta afirmação.^{34, 37}

5.2.2. Corticosteroides

Corticosteroides combinados, ou não, com agentes imunossuppressores podem ser usados para tratar a nefropatia durante longos anos. Uma meta-análise recente mostrou que a terapia com esteroides está associada a uma redução da proteinúria e da taxa de deterioração da função renal, diminuindo o risco de progressão para DRT. Não é expectável que uma terapia com reduzidas doses e curta duração (menor que 3 meses) leve a resultados favoráveis. Em contraste, altas doses (por exemplo, metilprednisolona IV, 1g/dia, durante 3 dias, nos meses 1, 3 e 5; e prednisolona oral 0,5mg/kg, todos os dias, por 6 meses) são capazes de reduzir a proteinúria e deterioração da função renal. Todavia, o risco de toxicidade com esta última dose é considerado alto por alguns profissionais, mas os efeitos colaterais são considerados mínimos. As *guidelines* KDIGO sugerem uma terapia de 6 meses com esteroides em pacientes com proteinúria persistente maior de 1g/dia, apesar dos 3-6 meses de cuidados de suporte otimizados e TFG maior que 50 ml/min por 1,73 m².^{34, 37}

5.2.3. Agentes Cistostáticos e Micofenolato de molefil

Muitos estudos foram desenvolvidos com o intuito de avaliar a eficácia de determinados citostáticos, tais como a azatioprina e ciclofosfamida. Em alguns deles, a ciclofosfamida foi usada em conjunto com dipridamole, heparina e varfarina (fármacos antitrombóticos). É difícil avaliar quais destes agentes contribuem para os efeitos favoráveis limitados que são observados. O estudo STOP-IgAN foi um ensaio clínico randomizado com quase 150 pacientes, com proteinúria

persistente acima dos 0,75 g/dia. Durante 6 meses, todos os pacientes foram tratados com terapia de suporte, a qual consistia maioritariamente no uso de IECA's. No fim dos 6 meses, quem ainda tinha proteinúria acima de 0,75 g/dia, foi randomizado em dois grupos, um que continuava com a terapia com anti-hipertensores, e outro que começava uma terapia de imunossupressão. Contudo, este estudo não verificou um benefício para os pacientes. Presentemente, não há evidência clara que suporte o uso de agentes citostáticos na nefropatia do IgA. As *guidelines* KDIGO não sugerem o seu uso.^{33, 37, 47}

O micofenolato de molefil, um conhecido imunomodulador usado na prevenção de transplantes, foi avaliado por diversos estudos seguindo a premissa de que este poderá reduzir a síntese do IgA e a sua deposição mesangial, para além de suprimir os efeitos pró-inflamatórios ou pró-fibrinogénicos. Alguns dos estudos foram favoráveis e outros contrariaram estes resultados, tornando o seu uso controverso e sem dados suficientes para o sustentar. Posto isto, e adicionando os potenciais efeitos adversos, não se recomenda o seu uso.³⁴

5.2.4. Óleo de peixe e outros anti-inflamatórios

A terceira abordagem na terapêutica é reduzir a inflamação glomerular e glomeruloesclerose induzida pelos depósitos de IgA. Os agentes anti-inflamatórios, fármacos anti-plaquetários e anticoagulantes têm tentado, sem sucesso, decrescer a produção ou ação dos mediadores responsáveis pelos danos glomerulares provocados pelo complexo imunológico IgA1-IgG.³⁴

No entanto, os ácidos gordos n-3, que estão no óleo de peixe, em parte pela sua ação na prevenção da conversão do ácido araquidónico a eicosanóides pró-inflamatórios, tais como as prostaglandinas, e leucotrienos, limitam o dano renal causado pela inflamação, agregação plaquetária e vasoconstrição. Num ensaio controlado, em pacientes com proteinúria grave e insuficiência renal ligeira, o uso diário do óleo de peixe atrasou o progresso da falha renal, com redução ligeira da proteinúria. Uma meta-análise de cinco estudos controlados indicaram um melhoramento da função renal, mas sem significância estatística. Os resultados de vários estudos recentes falharam em confirmar os efeitos benéficos reportados antes, e mais estudos são necessários para confirmar o papel, tal como a dose ótima. Algumas das preparações de óleo de peixe são ricas em colesterol, pelo que é apropriado monitorizar os níveis de LDL nestes pacientes. Tendo em conta os resultados conflituosos dos estudos, e o perfil de baixo risco, as *guidelines* KDIGO sugerem usar o óleo de peixe em pacientes com proteinúria persistente maior que 1g/dia, apesar de 3 a 6 meses de cuidados de suporte otimizados, os quais incluem IECAs e ARAs, e monitorização da pressão sanguínea.^{34, 38, 45}

Estudos sobre a ação combinada da aspirina e o ácido eicosapentóico puro (EPA) foram levados a cabo, verificando-se a sua eficácia em 2-3 meses de tratamento. O sucesso deste tratamento pode ter-se devido aos efeitos sinérgicos entre a aspirina e o óleo de peixe, aumentando

a produção de mediadores de resolução da inflamação, tais como resolvinas e protectinas, resultando na supressão da produção de prostaglandinas, diminuindo a inflamação.^{38, 45}

5.2.5. Terapêuticas alternativas

Pacientes com esta doença têm produção anormal de IgA. Imunoglobulinas, administradas, primeiro via IV, e depois intramuscular, podem ter efeitos benéficos através da imunomodulação, aumento do catabolismo dos autoanticorpos e bloqueio dos recetores. Resultados favoráveis foram encontrados num ensaio clínico, mas são necessários ensaios clínicos de maiores dimensões e randomizados, para sustentar a sua eficácia.³⁴

Outras abordagens avaliadas foram a uriquinase, danazol, dapsona, cromoglicato de sódio e troca de plasma. Porém, nenhuma se verificou efetiva de uma forma consistente, ou demonstrou afetar positivamente a função renal. Do mesmo modo, a ciclosporina, tacrolímus, sirolímus e mirozibina foram avaliados em vários estudos, que não demonstraram ser úteis para aplicar na nefropatia do IgA.³⁴

Apesar dos tratamentos mencionados, a doença continua a ser progressiva em mais de 50% dos indivíduos. É estimado que 20-40% dos doentes desenvolvem DRT dentro de 20 anos, desde o tempo de diagnóstico. A maioria dos estudos é retrospectivo e são necessários ensaios de coorte prospetivos. As *guidelines* KDIGO deixam claro que a eficácia das terapias existentes é limitada e que tratamentos alvo, mais específicos para processos patogénicos que desencadeiam a doença, estão ainda em falta.^{34, 37}

6. Epidemiologia

Esta é a glomerulonefrite mais comum, atingindo cerca de 1,3% da população, sendo a sua incidência superior na segunda e terceira década de vida. Cerca de 10% dos pacientes com DRT têm esta doença de origem. Torna-se, no entanto, difícil avaliar a sua prevalência exata, dadas as diferenças entre os clínicos, no que diz respeito ao uso da biópsia de rim.^{34, 37, 39, 40}

A prevalência parece variar de continente para continente, verificando-se que, entre os pacientes com glomerulonefrite ou aqueles que fizeram uma biópsia ao rim, esta varia entre 30-45% na Ásia, 30%-40% na Europa e 10-15% nos EUA. Neste último, é de referir que a percentagem é maior (35%) nos nativos americanos que vivem no Novo México.³⁴

Contudo, deve-se ter em conta que as percentagens superiores na Ásia também podem ser explicadas pela sua abordagem vanguardista, em que os médicos asiáticos realizam biópsias renais mesmo em pacientes assintomáticos que tenham apenas anormalidades nas urianálises. Esta diferença pode traduzir o aumento da prevalência nestes países, visto que apenas pode significar que mais casos são descobertos, e não necessariamente que há uma diferença entre continentes.^{33, 37}

Um estudo escocês demonstrou um aumento das taxas de diagnóstico, para o dobro, em locais onde as condições de vida são mais baixas. No entanto, não se pensam ser estes os únicos fatores que predispõe o indivíduo à doença. Características como variações na predisposição genética e, como já foi falado, diferenças nos *screenings* urinários, podem originar as discrepâncias.^{33, 34}

Passando agora para as diferenças de raça, sexo e idade, é preciso referir que é mais comum na população caucasiana e asiática. Raramente se observa em negroides, tanto na África, como nos EUA. Contrariamente, é muito observado nos nativos americanos de tribos específicas, sendo ela a tribo Zuni e a Navajo.^{33, 34}

No que diz respeito às diferenças de género, esta é mais notada no sexo masculino do que no sexo feminino, sendo que quase todos os estudos apontam para uma proporção de, pelo menos, 2:1 (havendo taxas máximas de 6:1). A última proporção referida é observada em pacientes caucasianos do Norte da Europa e EUA. Em contraste, no Este da Ásia, o padrão é de 1:1, talvez definido por diferenças ancestrais ou ambiente local.^{33, 37, 40}

Esta é uma doença que é identificada em todas as faixas etárias, todavia é mais comum na segunda e terceira década de vida, estando 80% dos pacientes na faixa dos 18-35 anos.^{33, 34}

No que diz respeito a estatísticas quanto à mortalidade e morbidade, pensa-se que esta condição segue um curso benigno, na grande maioria dos casos. Porém, muitos dos pacientes estão em risco de progressão lenta para DRT, que se desenvolve em 15% dos pacientes em 10 anos com a doença, e em 30-40% dos doentes em 20-30 anos.^{33, 39}

7. Prognóstico

A maioria dos pacientes têm um curso clínico impercetível e alguns podem, até mesmo, experimentar remissão espontânea. Contudo, outros podem ter um aumento da proteinúria e um declínio na função renal. É por isso importante seguir os pacientes durante um longo período de tempo, pois a doença progressiva pode aparecer em 30% destes. Remissão espontânea só é vista em 10-25% das crianças e em 5-7,5% dos adultos. Infelizmente, não se conhece nenhuma terapia que seja consistentemente efetiva para o tratamento desta doença. Devido ao progresso lento da doença a DRT, é muito difícil conduzir estudos para avaliar a efetividade, a longo prazo, de tratamentos específicos. Outro obstáculo assenta no facto de que os mecanismos fisiopatológicos da doença não estarem bem definidos, pelo que é difícil desenhar e avaliar ensaios clínicos.³⁴

A excreção urinária de proteínas e a pressão arterial média podem ser relacionadas com a progressão da doença. Nomeadamente, a presença de proteinúria é um preditor de um mau prognóstico, levando a progressão rápida para DRT e danos histopatológicos severos. Aparentemente, dados indicam que a presença de anticorpos anti-glicano está relacionada com a

proteinúria elevada, pelo que a sua presença no soro também funciona como um indicador do estado clínico do paciente. Deste modo, o risco de desenvolvimento de DRT é proporcional à quantidade de proteinúria, já com a influência de terapêutica anti-hipertensora com IECAS e/ou ARAs, depois de um ano de seguimento. Pelo contrário, pacientes com resultados mínimos de proteínas na urina, e função renal normal, são indicadores de um prognóstico favorável. Para aqueles pacientes que desenvolvem DRT, a transplantação é a solução mais apropriada, especialmente em jovens adultos. A recorrência dos depósitos mesangiais pode ocorrer em mais de 50% dos pacientes, em 5 anos, e estar presente universalmente em 10 anos ou mais depois de transplante, mas a recorrência da doença clínica é aproximadamente 10%-15%. Também não há nenhuma correlação entre a agressividade da doença primária e a taxa de recorrência. O uso de IECAs pode aumentar a sobrevivência, enquanto que a imunossupressão com corticosteroides, azatioprina, e/ou ciclosporina não é expectável que previna a nefropatia recorrente.^{34, 37, 38}

8. Futuro

Com o maior conhecimento dos mecanismos patogénicos da doença, novos estudos estão a decorrer, com o intuito de esclarecer algumas das questões mais relevantes. Entre elas, o uso de corticosteroides: o estudo TESTING, é um estudo que pretende avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo de baixas doses de metilprednisolona oral, face ao placebo, tendo uma terapia de base com ARAs. Neste momento estão em fase de recrutamento, sendo que o tempo estimado para conclusão do estudo é em 2023, esperando-se, com este, que se abram novos caminhos no tratamento da doença.^{37, 48}

O estudo CureGN (cure glomerulonephropathy) destina-se a analisar as causas da doença, progressão da mesma e resposta à terapia. Este começou em 2014 e envolve 2400 participantes, com várias glomerulonefrites, incluindo 600 pacientes com Nefropatia por IgA. As mesmas pessoas vão ser seguidas por 5 anos, pretendendo-se que em 2019, com a finalização do estudo, se obtenham novos meios para validação das doenças estudadas, incluindo biomarcadores para diagnóstico, prognóstico e tratamento.^{37, 46}

O estudo NEFIGAN, utilizou o Nefecon, uma nova e melhorada formulação oral do glucocorticoide budesonida, que em combinação com terapia de controlo da pressão arterial (ARA), provou reduzir a proteinúria e estabilizar a TFG, em pacientes com alto risco de desenvolver DRT. Sendo que, foi aprovado recentemente a fase 3 do estudo. Outro fármaco promissor parece ser o antagonista seletivo do BAFF (inibição/depleção das células B), o blisibimod, que se verificou reduzir a proteinúria.^{37, 49-51}

O estudo SIGN é outro dos estudos que está a decorrer e que pretende avaliar a eficácia e segurança do inibidor Syk, o fostamatinib. Este pode ser um fármaco promissor, visto que a molécula Syk medeia a maturação e sobrevivência das células B, importantes na produção de

imunoglobulinas. Um outro estudo sugere o bortezomib, um inibidor proteossômico, como promotor. Em adição, a descoberta do efeito protetor da deleção do loci CFHR1,3, sugere que a supressão da via alternativa do complemento pode ter um potencial efeito benéfico.^{37, 49, 52}

Estudos com pacientes pediátricos também estão a decorrer, visto que o aspeto genético pode potenciar um início precoce da doença. O estudo GIGA-kids envolve 1000 crianças com Nefropatia por IgA e Henoch-Schonlei purpura, com o intuito de investigar biomarcadores e explorar fatores genéticos.⁵³

9. Conclusão

A nefropatia por IgA é a glomerulonefrite mais comum no mundo, contribuindo largamente para os casos de DRT. Esta despoleta-se, normalmente, devido ao desenvolvimento de IgA1 anormais, deficientes em galactose. Estas Imunoglobulinas vão desencadear um processo inflamatório que estimula a produção de imunocomplexos com os anticorpos anti-glicanos IgG. Os complexos migram até ao mesângio renal, onde se depositam, ativando a via alternativa ou a via da lectina do sistema do complemento, provocando uma reação inflamatória em cadeia, que, conseqüentemente leva a danos nos rins. Este processo não é unilateral, pelo que se pensa que vários são os mecanismos de dano, tendo haver não só com as características da imunoglobulina, mas também com a suscetibilidade do rim ao depósito e a sua capacidade de originar uma resposta.

O diagnóstico é feito tendo por base a análise microscópica da biópsia renal, sendo positiva caso se observe a deposição de imunocomplexos IgA1-IgG no mesângio renal. No início do desenvolvimento da doença, alguns dos pacientes não apresentam sintomas, enquanto que outros apresentam hematúria microscópica e proteinúria, persistente ou intermitente. A hematúria macroscópica costuma desenvolver-se concomitantemente com uma infeção da mucosa do trato gastrointestinal (doença celíaca) ou do trato respiratório inferior (amigdalites).

A lógica da terapia reflete-se na prevenção de futuros danos, com o intuito de evitar a progressão para DRT. Sendo assim, as terapêuticas passam pelo controlo da pressão arterial (IECAs e ARAs) e pela prevenção da formação de imunocomplexos (corticosteroides). Para além desta terapia de base, há alguns indícios que apontam para os anti-inflamatórios, tais como o óleo de peixe, como bons adjuvantes.

Esta condição crónica tem tendências epidemiológicas diferentes, consoante a localização no globo, género, raça e idade. É mais comum na Ásia, sendo que a prevalência, dentro dos pacientes com glomerulonefrite é de 30-45%. A população negroide é a menos afetada, independentemente de ter origem africana ou nos EUA. A doença é mais notada no sexo masculino que no feminino, e é mais comum na segunda e terceira década de vida.

A evolução da doença, na maioria dos casos, toma um curso benigno. Todavia, cerca de 15% dos doentes progridem para DRT, em 10 anos com a doença. Indicadores de mau prognóstico são, sobretudo, a presença de proteinúria e pressão arterial elevada, os quais dão origem a danos histopatológicos severos e irreversíveis.

Sendo esta uma doença crónica de importância na Saúde Pública mundial, é necessário o desenvolvimento de novos estudos, que explorem diferentes alvos terapêuticos, desmistifiquem as origens da doença e criem novas perspectivas no prognóstico da nefropatia.

Tema B. Campanha sensibilização sobre doação de sangue

No âmbito de uma conversa com o Dr. Paulo Cruz, diretor técnico da SucPorto, sobre a possibilidade de o LMPQF começar a produzir produtos derivados do plasma, este tema suscitou-me muita curiosidade, tendo-me sido disponibilizados diversos artigos interessantes. Estes ajudaram-me a perceber as necessidades do mercado atual, os métodos utilizados para o processamento do plasma e fabrico dos derivados e a forma como a indústria estava distribuída pelo mundo. Tornou-se evidente que produzir estes medicamentos em território nacional e com plasma português, faz todo o sentido, em termos económicos, de soberania na saúde e na defesa dos interesses dos doentes.

Como doadora de sangue, e entendendo agora, ainda melhor, a utilidade dos derivados do plasma, comecei a questionar alguns utentes, informalmente, acerca da sua opinião sobre a “dáviva”. Apercebi-me que uma parte dos utentes era particularmente cética quanto à doação de sangue. As razões primordiais passavam por noções erradas sobre a renovação do sangue, no organismo, nomeadamente, pela crença de que o sangue doado não volta a regenerar-se, pelo que se esgota; outros era devido a algumas notícias recentes sobre o desperdício do plasma, que levava à descrença no sistema.

Uma vez que a dáviva de sangue, voluntária e não remunerada, pode ser utilizada para diversos fins, tantas vezes ajudando mais do que uma pessoa, é importante apresentar ou relembrar os “porquês” da doação à sociedade. Como tal, idealizei um panfleto informativo, com o título “Doar Sangue. Porquê?”, o qual foi desenhado para conter informação essencial, de um modo simples e atrativo. Neste coloquei aspetos históricos, com o intuito de instruir acerca das bases teóricas do nosso sangue, tal como o porquê de haver quatro grupos sanguíneos e como isso resulta na impossibilidade de recebermos e doarmos sangue a toda a gente. Encontrei dados relativos às reservas nacionais, os quais coloquei de modo a alertar que são finitas, pelo que têm que ser constantemente renovadas com a cooperação de todos os que possam. Achei, também, pertinente mencionar, de uma maneira geral, quem ajudamos com a doação, sendo que funciona como apelo à sensibilidade e consciencialização do cidadão. Com o mesmo propósito, alerta para

o valor do plasma e dos seus derivados, relatando as potencialidades do mesmo. Respondendo a algumas dúvidas persistentes da população, tento informar acerca da renovação do sangue, eliminando o mito de que “o sangue doado não pode ser recuperado”. Por fim, informo, de um modo genérico, quem pode doar, e que características tem que ter o dador.

Este panfleto é destinado a todos os utentes da SucPorto, com o desígnio de informar, desmistificar teorias infundadas e, por último, incentivar à doação. Muitos dos utentes do LMPQF têm uma idade superior ao máximo requerido (> 60 anos), contudo, até estes podem beneficiar com esta leitura, sendo que podem consciencializar as gerações mais novas para o dever da “dádiva de vida”. (anexo IIa)

Tema C. Resumo das características do Medicamento (Adrenalina, Metadona e Petidina)

A determinada altura do estágio foi-nos sugerida, a mim e às minhas colegas de estágio, a redação de três RCM, relativos a três fármacos, a adrenalina, a metadona e a petidina. Este trabalho de pesquisa foi proposto pelo Dr. Paulo Cruz e o Dr. João Carmo, como meio de auxílio, isto porque o LMPQF encontrava-se na transição para a produção destes fármacos. Como tal, e de modo a respeitar as GMP (“*Good Manufacturing Practice*”) estabelecidas, era necessário proceder à elaboração dos RCMs. Neste seguimento, procedemos à investigação das três moléculas, sendo que esta contribuiu muito para o nosso conhecimento acerca dos referidos produtos, tornando-se um desafio interessante, pois nunca tínhamos redigido nenhum RCM. (anexos IIb, IIc e II d).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os quatro meses decorridos no LMPQF, na SucPorto, foram o ponto final de um curso, iniciado há cinco anos atrás. Durante este tempo, fui desafiada a colocar em prática os conhecimentos teóricos apreendidos ao longo do curso, desenvolver o meu lado humano e saber o que é, realmente, trabalho em equipa. O facto de ter partilhado o meu estágio com duas colegas de Erasmus, de dois países completamente diferentes de Portugal, com culturas e ensino distinto, significou uma oportunidade acrescida, tanto de conhecimento, como de desenvolvimento pessoal.

Os utentes dirigem-se à farmácia por variadíssimas razões, por vezes, até antes de verem o seu médico, o que demonstra a confiança que depositam na classe farmacêutica. O papel do farmacêutico revelou ser de extrema importância, e percebi, que não se trata apenas de dispensar o produto farmacêutico. As pessoas precisam de se sentir seguras, precisam de orientação. Como tal, o nosso papel passa por educar na direção do uso racional do medicamento, de modo a prevenir mau uso, automedicação exasperada e inconsciente, e promoção da saúde.

Depois dos quatro meses de estágio, sinto-me mais capaz de enfrentar o mundo do trabalho, mais madura, mais crescida. Sei que ainda tenho muito que aprender, conhecimento que só pode ser adquirido com mais prática e mais estudo, porém, sinto-me realizada por ter passado estes meses integrada na equipa do LMPQF.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- LMPQF: A Nossa História. Acessível em: <https://www.exercito.pt>. [acedido em 5 de abril de 2017]
- 2- Tempo medicina online: Crónica de uma morte decretada. Acessível em <http://www.tempomedicina.com>. [acedido em 5 de abril de 2017]
- 3- Dos Veteranos da Guerra do Ultramar: Trabalhos, textos sobre a Guerra do Ultramar ou livros. Acessível em: <http://ultramar.terraweb.biz>. [acedido em 5 de abril de 2017]
- 4- Academia Militar: CINAMIL. Acessível em: <http://academiamilitar.pt>. [acedido em 20 de junho de 2017]
- 5- Infarmed: Decreto-lei nº 307/2007, de 31 de agosto - Regime Jurídico das farmácias de oficina. Acessível em: <http://www.infarmed.pt>. [acedido em 21 de maio de 2017]
- 6- Infarmed: Decreto-lei nº 53/2007, de 8 de março – Regula o horário de funcionamento das farmácias de oficina. Acessível em: <http://www.infarmed.pt>. [acedido em 2 junho de 2017]
- 7- Infarmed: Portaria nº981/98, de 8 de junho – Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos. Acessível em: <http://www.infarmed.pt>. [acedido em 2 junho de 2017]
- 8- Infarmed: Portaria nº 224/2015, de 27 de julho - Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes. Acessível em: <http://www.infarmed.pt>. [acedido em 24 de maio de 2017]
- 9- INFARMED: Despacho n.º 2935-B/2016, de 24 de fevereiro - Estabelece disposições com vista a impulsionar a generalização da receita eletrónica desmaterializada (Receita Sem Papel), no Serviço Nacional de Saúde, criando metas concretas para a sua efetivação. Acessível em: <http://www.infarmed.pt>. [acedido em 24 de maio de 2017]
- 10- SPMS: Receitas sem papel. Acessível em <http://spms.min-saude.pt>. [acedido em 25 de maio de 2017]
- 11- Infarmed: Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Acessível em: <http://www.infarmed.pt>. [acedido em 2 de maio de 2017]
- 12- Diário da República: Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho. Acessível em: <http://dre.pt>. [acedido em 10 de junho de 2017]
- 13- Defesa Nacional: Portaria nº1023/2009, de 11 de setembro. Acessível em <http://admapps.defesa.pt>. [acedido em 10 de junho de 2017]
- 14- Infarmed: Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro - Aprova os modelos de receita médica, no âmbito da regulamentação da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Acessível em: <http://www.infarmed.pt>. [acedido em 10 de junho de 2017]


- 15- ACSS: Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. Acessível em: <https://www.ccf.min-saude.pt>. [acedido em 12 de junho de 2017]
- 16- Diário da República: Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. Acessível em: <https://dre.pt>. [acedido em 30 de março de 2017]
- 17- Infarmed: Decreto-Lei n.º 209/94, de 6 de agosto - Classificação de medicamentos quanto à dispensa ao público (Revogado pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto). Acessível em: <http://www.infarmed.pt>. [acedido em 28 de maio de 2017]
- 18- Infarmed: Portaria n.º 198/2011, de 18 de maio - Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição eletrónica de medicamentos (Revogada pela Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio). Acessível em: <http://www.infarmed.pt>. [acedido em 5 de junho de 2017]
- 19- APOGEN: O que são medicamentos genéricos. Acessível em: <http://www.apogen.pt>. [acedido em 12 de junho de 2017]
- 20- Infarmed: Boas Escolhas. Acessível em: <http://www.boasescolhas.pt>. [acedido em 12 de junho de 2017]
- 21- Ministério da Saúde: Lei n.º 11/2012 de 8 de março - Estabelece as novas regras de prescrição e dispensa de medicamentos, procedendo à sexta alteração ao regime jurídico dos medicamentos de uso humano, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, e à segunda alteração à Lei n.º 14/2000, de 8 de agosto. Acessível em: <http://www.sg.min-saude.pt>. [acedido em: 12 de junho de 2017]
- 22- Açores: Decreto-Lei n.º 238/2007, de 19 de junho Altera o Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto, no sentido de permitir que os medicamentos não sujeitos a receita médica possam ser vendidos fora das farmácias. Acessível em: <http://www.azores.gov.pt>. [acedido em 13 de junho de 2017]
- 23- Diário da República: Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto. Acessível em: <https://www.oet.pt>. [acedido em 13 de junho de 2017]
- 24- SNS: Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Acessível em: <https://www.sns.gov.pt>. [acedido em 13 de junho de 2017]
- 25- Diário da República: Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Acessível em: <https://dre.pt>. [acedido em 13 de junho de 2017]
- 26- Infarmed: Dispositivos Médicos. Acessível em: <https://www.infarmed.pt>. [acedido em 13 de junho de 2017]
- 27- DGAV: Suplementos alimentares. Acessível em: <http://www.dgv.min-agricultura.pt>. [acedido em 15 de junho de 2017]
- 28- Diário da República: Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho. Acessível em: <https://dre.pt>. [acedido em 15 de junho de 2017]

- 29- Infarmed: Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho - Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Acessível em: <https://www.infarmed.pt>. [acedido em 3 de junho de 2017]
- 30- Infarmed: Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de julho - Regime jurídico dos medicamentos de uso veterinário farmacológicos. Acessível em: <https://www.infarmed.pt>. [acedido em 15 de junho de 2017]
- 31- DGV: Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro. Acessível em www.dgv.min-agricultura.pt. [acedido em 15 de junho de 2017]
- 32- Infarmed: Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal, transpondo para a ordem jurídica nacional as Diretivas n.º 2007/53/CE, da Comissão, de 29 de agosto, 2007/54/CE, da Comissão, de 29 de agosto, 2007/67/CE, da Comissão, de 22 de novembro, 2008/14/CE, da Comissão, de 15 de fevereiro, e 2008/42/CE, da Comissão, de 3 de abril, que alteram a Diretiva n.º 76/768/CEE, do Conselho, relativa aos produtos cosméticos, a fim de adaptar os seus anexos II, III e VI ao progresso técnico. Acessível em: <https://www.infarmed.pt>. [acedido em 17 de junho de 2017]
- 33- Medscape: Iga Nephropathy. Acessível em <http://emedicine.medscape.com>. [acedido em 15 de março de 2017]
- 34- Di Piro JT, Talbert, RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Renal Disorders*. In: Di Piro JT, Talbert, RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy – A Pathophysiologic Approach*. 9th ed. McGraw-Hill Education, New York, 108-110.
- 35- Wikipedia: IgA nephropathy. Acessível em <https://en.wikipedia.org>. [acedido em 14 de março de 2017]
- 36- Open osmosis: IgA Nephropathy (Berger disease). Acessível em: <https://open.osmosis.org/>. [acedido em 10 de março de 2017]
- 37- Magistroni R, D’Agati VD, Appel GB, Kiryluk K (2015). New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney International*; 88: 974-989.
- 38- Hirahashi J (2017). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids for the Treatment of IgA Nephropathy. *Journal of Clinical Medicine*; 6: 70.
- 39- Soares MF (2016). An update on pathology of IgA nephropathy. *Jornal Brasileiro da Nefrologia*; 38: 435-440.
- 40- ICBAS: Nefropatia por IgA: etiopatogenia e fatores de prognóstico. Acessível em <https://sigarra.up.pt>. [acedido em 6 de maio de 2017]
- 41- Franc V, Rehulka P, Raus M, Stulík J, Novak J, Renfrow MB, *et al* (2013). Elucidating heterogeneity of IgA1 hinge-region O-glycosylation by use of MALDI-TOF/TOF mass

- spectrometry: role of cysteine alkylation during sample processing. *Journal Proteomics*; 92: 299-312.
- 42- PhosphoSite Plus: ASGP-R. Acessível em: <http://www.phosphosite.org>. [acedido em 28 de maio de 2017]
- 43- Genetics Home Reference: CFH gene – complemento factor H. Acessível em: <https://ghr.nlm.nih.gov>. [acedido em 3 de junho de 2017]
- 44- Wikipedia: Factor H. Acessível em: <https://en.wikipedia.org>. [acedido em 3 de junho de 2017]
- 45- Barbalho SM, Bechara MD, Quesada KR, Goulart RA (2011). Omega 3 Fatty Acid and the Resolution of Inflammatory Processes. *Medicina (Ribeirão Preto)*; 44: 224-230.
- 46- Nephcure – Kidney International: Cure Glomerulonephropathy (CureGN). Acessível em: <https://nephcure.org>. [acedido em 17 de junho de 2017]
- 47- Medscape: STOP-IgAN Disappoints With No Benefit From Additional Rx. Acessível em: <http://www.medscape.com>. [acedido em 17 de junho de 2017]
- 48- Clinical Trials.gov: Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global Study (TESTING Low Dose Study) (TESTING). Acessível em: <https://clinicaltrials.gov>. [acedido em 17 de junho de 2017]
- 49- Lai KN, Leung JCK, Tang SCW (2016). Recent advances in the understanding and management of IgA Nephropathy. *F100Research*; 5: 161.
- 50- Pharmalink: Positive Phase 2b Trial of Pharmalink's Nefecon in Primary IgA Nephropathy presented at Leading Kidney Disease Conference. Acessível em: <http://www.pharmalink.se>. [acedido em 17 de junho de 2017]
- 51- Anthera: Bright-SC. Acessível em: <https://www.anthera.com>. [acedido em 17 de junho de 2017]
- 52- Clinical TRials.gov: Safety and Efficacy Study of Fostamatinib to Treat Immunoglobulin A (IgA) Nephropathy. Acessível em: <https://clinicaltrials.gov>. [acedido em 17 de junho de 2017]
- 53- Kiryluk Lab: About GIGA-kuds Study. Acessível em: <http://www.columbiamedicine.org>. [acedido em 17 de junho de 2017]

Give Blood. Give Life.

UM POUCO DE HISTÓRIA



Em 1900, o cientista Landesteiner descobriu que os glóbulos vermelhos, um dos componentes do no nosso sangue, não eram todos iguais de indivíduo para indivíduo. Ele verificou que à sua superfície existiam dois marcadores distintos (antígenos), A e B, o que o levou a distinguir 4 tipos de glóbulos vermelhos:

Antígeno A
grupo A

Antígeno B
grupo B

Antígeno A e B
grupo AB

Sem antígeno
grupo O

Mais tarde, apercebeu-se também que estes marcadores eram capazes de provocar uma resposta imunitária, sendo que é por esta razão que **não podemos doar sangue a toda a gente, nem receber sangue de toda a gente.**

Sabia que?

As reservas de sangue têm limites e tempo para o qual podem ser armazenadas. Por este motivo é essencial uma constante reposição das mesmas.

Reserva IPST			
O+	O-	A+	A-
Mais de 10 dias	De 4 a 7 dias	Mais de 10 dias	De 7 a 10 dias
B+	B-	AB+	AB-
Mais de 10 dias	De 7 a 10 dias	Mais de 10 dias	Mais de 10 dias

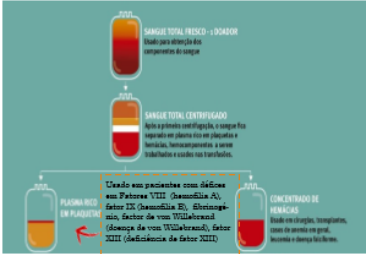
Então, porque é que é tão importante doar sangue?

E quem é que eu estou a ajudar?

- * Mulheres com complicações na gravidez
- * Crianças com anemia severa (normalmente resultante de malária ou má nutrição);
- * Traumas severos, decorridos de acidentes ou desastres naturais;
- * Procedimentos médicos e cirúrgicos;
- * Pacientes com cancro;
- * Transfusões regulares em pessoas com talassemia e anemia falciforme;
- * Fatores de coagulação para pessoas com hemofilia
- ...

Sabia que?

Caso se proceda à separação dos diferentes componentes do sangue, uma única unidade de sangue pode beneficiar mais do que uma pessoa.



Mes... se doar sangue, este não se esgota?

Uma unidade de sangue tem 450 ml de sangue, pois este é o volume de sangue que pode colher sem prejuízo do doador.

Para além de que...
O corpo repõe:

- * em 24 h a quantidade de líquido doada;
- * Em 4 semanas a quantidade de glóbulos vermelhos;
- * Em 60-90 dias as reservas de ferro (daí haver um intervalo mínimo entre as doações)

IIc. Resumo das Características do Medicamento – Adrenalina

1. NOME DO MEDICAMENTO

Adrenalina 1mg/mL ampola de 1mL

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1mg/mL ampola de 1mL

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A adrenalina está indicada nas seguintes situações:

- 1 - Reversão da Anafilaxia
- 2 - Tratamento da hipotensão arterial
- 3 - Tratamento do broncoespasmo
- 4 - Tratamento da laringotraqueobronquite
- 5 - Tratamento da asma severa
- 6 - Tratamento de arritmias ventriculares graves
- 7 - Tratamento de bradicardia e sístole sem resposta a outros tratamentos.

4.2 Posologia e modo de administração

A adrenalina deve ser administrada através de uma injeção intramuscular ou subcutânea, na zona anterolateral da coxa. A injeção deve ser repetida a cada 5-10 minutos se necessário, sendo que não se deve injetar no mesmo local, já que a vasoconstrição resultante pode causar necrose.

Salvo indicação do contrário, as posologias limite são:

- Adultos e crianças com 30 kg ou mais: 0,3-0,5 mg (0,3ml-0,5ml) de adrenalina não diluída, administrada intramuscularmente ou subcutaneamente na zona anterolateral da coxa, até um máximo de 0,5mg (0,5ml) por injeção, repetindo a cada 5-10 minutos, caso necessário. Monitorizar reações adversas e efeitos cardíacos.

- Crianças com menos de 30 kg: 0,001 mg/kg (0,01 ml/kg) de adrenalina não diluída, administrada intramuscularmente ou subcutaneamente na zona anterolateral da coxa, até um máximo de 0,3 mg (0,3 ml) por injeção, repetindo a cada 5-10 min como necessário. Monitorizar reações adversas e efeitos cardíacos.

4.3 Contraindicações

A adrenalina está contraindicada nas seguintes situações:

- 1 - Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;
- 2 - Hipertiroidismo e casos em que existe hipertensão arterial grave;
- 4 - Feocromocitoma (possível desenvolvimento de hipertensão grave);
- 5 - Doenças cardiovasculares, tal como a doença isquémica cardíaca, arritmias ou taquicardia;
- 6 - Doença vascular oclusiva, assim como a arteriosclerose ou aneurisma;
- 7 - Insuficiência coronária;
- 8 - Glaucoma de ângulo fechado;
- 9 – Pacientes sob anestesia com ciclopropano ou outros hidrocarbonetos halogenados (clorofórmio, tricloroetileno);
- 10 – No último mês de gravidez e no momento do parto;

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A administração deste medicamento deve realizar-se com especial precaução em doentes com insuficiência cerebrovascular e em doentes com cardiopatias, como a angina de peito ou o enfarte do miocárdio. Também se deve ter em atenção nos casos de pacientes com doença pulmonar crónica e com dificuldade urinária devido a hipertrofia prostática.

A adrenalina apresenta um efeito hipocalémico, que pode ser potenciado por outros fármacos que causam perda de potássio, como os corticoides, diuréticos, a aminofilina ou teofilina. Por sua vez, esta falta de potássio pode aumentar a suscetibilidade do doente a arritmias cardíacas causadas pela digoxina e outros glicosídeos. Deste modo, é conveniente monitorizar periodicamente pacientes nestas situações.

Nos doentes diabéticos deve vigiar-se a dose e monitorizar, com atenção, caso haja reações adversas, principalmente relacionadas com alterações metabólicas.

A propensão de desenvolvimento de efeitos adversos é maior em idosos, pelo que necessitam atenção redobrada.

A administração crónica por injeção local pode originar necrose no local de injeção devido à vasoconstrição vascular, sendo assim recomendado alternar os pontos de injeção. A zona anterolateral da coxa (músculo vasto lateral) é a localização mais apropriada, devido à sua localização, tamanho e fluxo de sangue. Não é recomendado em músculos mais pequenos, tal como o deltoide, devido a possíveis diferenças na absorção.

A injeção intramuscular da adrenalina na zona glútea deve ser evitada, uma vez que a vasoconstrição produzida pelo fármaco diminui a pressão de oxigénio dos tecidos, o que facilita a multiplicação do microrganismo anaeróbio *Clostridium welchii*, que pode estar presente nesta região, produzindo uma gangrena gasosa. Adicionando, devido às suas propriedades vasoconstritoras, também não deve ser administrada nas regiões periféricas do organismo, sendo elas os dedos das mãos e pés, lóbulos da orelha, nariz ou pénis. Mais uma vez, devido a

esta característica, tem que se garantir que a adrenalina não extravasa para os tecidos, pois poderá provocar necrose local.

Tanto a via intravenosa, como a intracardíaca só deverão ser utilizadas em casos de emergência extrema e em meio hospitalar. Sendo que, quando se procede à administração por via intracardíaca, deve-se injetar a solução diretamente no ventrículo esquerdo (caso o coração esteja exposto), ou através de uma punção intercostal a nível do quarto espaço (se o tórax estiver fechado).

Quando se pretende administrar a Adrenalina por via intravenosa numa dose única, dever-se-á injetar a solução lentamente; no caso de doses contínuas, a administração deverá ser feita gota a gota (sistema de gotejo controlado).

A Adrenalina não é um substituto do plasma, pelo que deve ser corrigida a depleção do volume sanguíneo, antes de se iniciar a terapêutica. Neste caso, em que está indicada a administração de sangue ou plasma para aumentar o volume sanguíneo, a administração da adrenalina pode ser simultânea. Contudo, esta tem que ser ministrada separadamente (usando, por exemplo, um sistema em Y).

Os doentes aos quais se administra frequentemente Adrenalina (e outros simpaticomiméticos), como por exemplo, doentes asmáticos, podem apresentar tolerância. Consequentemente, há necessidade de aumentar as doses, de modo a alcançar o mesmo efeito terapêutico.

A Adrenalina é uma substância incluída na lista de substâncias proibidas no Código Mundial Antidopagem, cuja utilização se considera proibida em competição, pelo que pode dar um resultado positivo no controlo *antidoping*. Não obstante, o uso de Adrenalina é permitido quando administrada em associação com anestésicos locais, ou em preparações de uso local, como por exemplo, por via nasal ou oftalmológica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

4.5.1 Interações de doenças

Alguns pacientes com determinadas doenças podem ter um maior risco de desenvolver reações adversas, contudo, em caso de risco de vida, não há contraindicações para a adrenalina.

Doenças Cardiovasculares: arritmias, doença arterial coronária, doença cerebrovascular ou hipertensão. Nestes pacientes, a epinefrina pode precipitar ou agravar a angina de peito, bem como produzir arritmias ventriculares.

Outras: hipertiroidismo, Parkinson, diabetes, feocromocitoma, idosos, grávidas. No caso do Parkinson, os pacientes podem experienciar agitação psicomotora ou notarem um agravamento dos sintomas. No caso dos diabéticos, pode ocorrer um aumento da glicémia transitoriamente.

4.5.2. Interações com outros medicamentos

O uso concomitante com agentes simpaticomiméticos pode gerar a possibilidade de efeitos aditivos, pelo que se deve evitar essa associação. A adrenalina potencia os efeitos dos antidepressivos tricíclicos, IMAO, da levotiroxina sódica e certos anti-histamínicos (tal como a difenidramina, tripelanamina e dexclorfeniramina).

Existe a possibilidade de desenvolvimento de arritmias cardíacas quando o paciente está a tomar concomitantemente glicosídeos, digitálicos, diuréticos, quinidina, e outros antiarrítmicos.

Nos pacientes que estão a receber anestésicos gerais hidrocarbonetos halogenados, tais como o halotano, a sua coadministração pode resultar em arritmias.

Os efeitos cardio-estimulantes e broncodilatadores da adrenalina são antagonizados pelos bloqueadores beta-adrenérgicos, como o propanolol. Os efeitos vasoconstritores e hipertensores são bloqueados pelos bloqueadores alfa-adrenérgicos 2, tal como a fentolamina.

A adrenalina não deve ser usada para contrariar o colapso circulatório ou hipotensão causada por fenotiazinas, uma vez que uma reversão dos efeitos de pressão do primeiro pode resultar numa redução adicional da pressão arterial.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem estudos adequados que permitam inferir acerca dos efeitos teratogénicos causados pela adrenalina, mas esta só deve ser usada se os seus benefícios o justificarem, uma vez que riscos para o feto incluem anoxia e aborto espontâneo. Verificou-se ser teratogénico em ratos, ratinhos e hamsters se for administrada dose subcutânea igual ou superior a 0,5 mg/kg/dia durante dez dias durante a fase da organogénese.

Pode ser utilizado no parto, no entanto, com precaução, pois melhora a hipotensão da mãe associada à anafilaxia, mas pode resultar em vasoconstrição uterina, diminuindo o fluxo sanguíneo no útero e resultando em anoxia fetal.

Em relação ao leite materno, não há ainda dados que indiquem que é excretada no leite materno.

4.7 Crianças e idosos

Quanto ao seu uso na população pediátrica, as doses são calculadas tendo em conta o peso. As reações observadas são semelhantes às observadas nos adultos.

Nos idosos, não foram realizados estudos em pacientes com mais de 65 anos suficientes para determinar se a resposta é diferente da observada nas restantes faixas etárias. No entanto, a experiência clínica relacionada com o uso de epinefrina para o tratamento da anafilaxia, identificou que os pacientes geriátricos podem ser particularmente sensíveis aos efeitos da epinefrina. Portanto, para o tratamento da anafilaxia, é necessário considerar iniciar o tratamento com uma dose mais baixa, de modo a ter em conta uma potencial doença subjacente e/ou a restante terapia medicamentosa do doente.

4.8 Efeitos adversos

Os efeitos adversos resultam sobretudo da estimulação do sistema nervoso simpático. O aparecimento e a gravidade das reações adversas ocorrem em função da via de administração, sendo as vias subcutânea e intramuscular, as vias de maior incidência de reações, comparativamente às vias intravenosa e intracardíaca. Sendo que, o extravasamento de catecolaminas administradas por via parentérica pode provocar vasoconstrição local com aparecimento de necrose tecidual (gangrena) e escaras no local da injeção intravenosa.

Frequentes (1/100, <1/10)

– Doenças do sistema nervoso central: os efeitos incluem ansiedade, tremores, insónia, irritabilidade, fraqueza, diminuição do apetite, estados psicóticos, náuseas e vômitos, dificuldade respiratória.

– Cardiopatias: taquicardia, palpitações, palidez, ligeira hipertensão.

Estas manifestações não são graves e desaparecem com o repouso e tranquilização do doente.

Pouco frequentes (1/1000, <1/100)

- Cardiopatias: A estimulação dos recetores alfa adrenérgicos provoca vasoconstrição, resultando em hipertensão, sendo que a vasoconstrição provocada pode ser suficiente para produzir gangrena se for administrada nos órgãos digitais. A hipertensão pode originar hemorragia cerebral e edema pulmonar. A estimulação dos recetores beta 1 adrenérgicos a nível cardíaco pode provocar taquicardia e arritmias, dor anginosa, palpitações e paragem cardíaca, no entanto, pode também ocorrer bradicardia reflexa, e surgir hipotensão com tonturas e desmaio.

- Outros efeitos adversos incluem dificuldade em urinar, retenção urinária, dispneia, fraqueza, cefaleias e alterações metabólicas, onde se incluem alteração do metabolismo glucídico, sudção e hipersalivação.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, a pressão arterial extremamente elevada pode resultar em hemorragia cerebrovascular, particularmente em idosos e em indivíduos com edema pulmonar, devido à constrição vascular periférica, juntamente com a estimulação cardíaca.

O tratamento passa por administrar um bloqueador alfa-adrenérgico e suporte respiratório. A adrenalina é rapidamente inativada no organismo pelo que tratamento que é principalmente de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 10.3. Sistema Nervoso Periférico. Simpaticomiméticos, código ATC: C01CA24

Mecanismo de ação:

A adrenalina é um dos principais neurotransmissores adrenérgicos do corpo humano. Embora esta atue tanto nos recetores α - como β - adrenérgicos, têm maior afinidade para os recetores α e β_1 , e atividade moderada nos recetores β_2 . A adrenalina atua, através da ligação aos seus recetores sobre grande quantidade de sistemas do organismo: a nível cardiovascular, brônquico, gastrointestinal, renal, uterino, ocular, sistema nervoso, metabolismo e composição sanguínea. Os efeitos da adrenalina dependem também da dose administrada.

Normalmente, o efeito hipotensor por vasodilatação, na circulação periférica, sobrepõe-se ao efeito hipertensor por ação estimuladora cardíaca. No entanto, por vezes, sobrepõe-se este último, ocorrendo, então, hipertensão.

Pela sua ação nos recetores β_2 , a adrenalina causa broncodilatação e ajuda a aliviar o broncospasmo, a pieira e a dispneia, que ocorrem durante uma reação anafilática, aliviando também o prurido, urticária, angioedema e outros sintomas gastrointestinais e geniturinários associados a esta, devido ao seu efeito relaxante sobre o músculo liso do estômago, intestino, útero e bexiga.

Finalmente, a epinefrina promove a glicogenólise e antagoniza o *uptake* de glicose pelos tecidos, causando hiperglicemia e aumento da concentração sérica de ácido láctico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

Quando esta é administrada parentericamente, tem um início de ação rápido e uma curta duração de ação.

Metabolismo:

A adrenalina é rapidamente inativada no corpo e é degradada por várias enzimas do organismo, incluindo as hepáticas, sendo que as principais enzimas metabolizantes são a MAO e a COMT. O

fármaco é fixado nos tecidos e inativado enzimaticamente a metanefrina ou normetanefrina, sendo que qualquer um deles é subsequentemente conjugado e excretado na urina sob a forma de glicuronídeo, sulfatos, ou ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mandelico, também detetável na urina. A maior parte da dose injetada é excretada na urina sob a forma de compostos inativados, e o resto é conjugado.

Via de eliminação:

A principal via de eliminação é renal.

Semivida:

A semivida da adrenalina é de cerca de 2 min.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram conduzidos estudos de longo prazo para avaliar o potencial carcinogénico da adrenalina. Contudo, esta e outras catecolaminas, têm vindo a mostrar ser potencialmente mutagénicas *in vitro*. A adrenalina foi positivo no ensaio de mutação reversa bacteriana, positivo no ensaio do linfoma em ratinho e negativo no teste dos micronúcleos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Precauções especiais de conservação

Conservar em temperaturas entre os 20°C e os 25°C.

A adrenalina é sensível à luz. Proteger da luz e do congelamento.

7. BIBLIOGRAFIA

<https://www.indice.eu>

<https://www.drugbank.ca>

<https://www.drugs.com>

www.infarmed.pt

Id. Resumo das Características do Medicamento – Metadona

1. NOME DO MEDICAMENTO

Metadona Saquetas 30mg/15mL

Metadona Saquetas 40mg/15mL

Metadona Saquetas 50mg/15mL

Metadona Saquetas 60mg/15mL

Metadona Saquetas 70mg/15mL

Metadona Saquetas 80mg/15mL

Metadona Saquetas 90mg/15mL

Metadona Saquetas 100mg/15mL

Metadona 1% 1000mL

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

30mg/15mL

40mg/15mL

50mg/15mL

60mg/15mL

70mg/15mL

80mg/15mL

90mg/15mL

100mg/15mL

1% 1000mL

3. FORMA FARMACÊUTICA
Saquetas/Solução oral.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Metadona está indicada:

- 1 - Tratamento da tosse sem expetoração
- 2 - Tratamento de síndrome de abstinência
- 3 - Tratamento da dependência de opiáceos (heroína e outras *morfine-like*)
- 4 - Tratamento da dor moderada a severa, não responsiva a analgésicos não narcóticos.

4.2 Posologia e modo de administração

Independentemente da estratégia de determinação da dose administrada, a metadona é mais segura se iniciada com pequenas doses iniciais, sofrendo ajustes graduais de dose. Para o tratamento da dor, em pacientes não tolerantes aos opióides, a primeira via a ser usada é a oral, começando com a dosagem de 2,5 mg-10 mg, de 8-12h, sendo que o efeito deve ser titulado.

No caso das grávidas, deve ser feito um ajuste da dose, uma vez que a *clearance* da metadona aumenta, o que leva a baixas concentrações plasmáticas da mesma, e a semivida do fármaco encurta. Deste modo, a dose deve ser aumentada ou o intervalo de administração deve ser reduzido. Apenas deve ser usada a metadona se o benefício para a mãe seja superior ao prejuízo para o feto.

Nos casos de tratamento da síndrome de abstinência, as doses iniciais deverão ser de 20-30 mg, nunca ultrapassando os 30 mg. No mesmo dia de início de tratamento, as doses podem ser alteradas, se os sintomas de abstinência não forem suprimidos ou caso apareçam de novo, sendo que se poderão administrar uns adicionais 5-10 mg, não excedendo os 40 mg, no primeiro dia de tratamento.

Para uma destoxificação mais rápida, geralmente é recomendado que a dose administrada ao paciente seja titulada para um máximo diário de cerca de 40 mg dividida, de modo a atingir um nível de estabilização adequado. Esta estabilização pode ser continuada por 2-3 dias, após os quais a dose de metadona deve ser gradualmente diminuída (2 dias intervalo entre cada diminuição).

No caso dos pacientes dependentes de opióides, o tratamento de manutenção deve ser titulado para uma dose na qual os sintomas dos opiáceos são prevenidos por 24h, o desejo/necessidade da droga é reduzido, os efeitos eufóricos são bloqueados ou atenuados, e o paciente é tolerante aos efeitos sedativos da metadona. Normalmente, a estabilidade clínica é alcançada em doses 80-120 mg/dia. Nestes casos, a descontinuação do tratamento com a metadona deve ser efetuada através da redução <10%, em intervalos de 10-14 dias.

4.3 Contraindicações

A metadona está contraindicada:

- 1 – Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;
- 2 – Pessoas com problemas cardíacos ou respiratórios;
- 4 – Pessoas com íleo paralítico;

- 5 – Desequilíbrio eletrolítico (tais como, hipocalcemia e hipomagnesemia)
- 6 – História de ferimento na cabeça, tumor cerebral ou convulsões;
- 7 – História de abuso de drogas, adição de álcool ou doença mental
- 8 – Doença de fígado ou rins;
- 9 – Problemas de vesícula biliar, pâncreas ou tireoide.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A metadona pode desacelerar ou até mesmo parar a respiração, especialmente quando se inicia o tratamento ou quando se altera a dosagem. Nunca usar este medicamento em grandes quantidades ou em períodos maiores que os prescritos. Ter em atenção que os picos de depressão respiratória ocorrem mais tarde e persistem durante mais tempo que os efeitos analgésicos, particularmente no início do tratamento. Estas características podem contribuir para casos de *overdose* iatrogénica.

A depressão respiratória é especialmente preocupante em idosos e pacientes com as seguintes morbidades: hipoxia, hipercapnia ou reserva respiratória baixa, tais como, asma crónica, doença pulmonar obstrutiva, obesidade severa, síndrome da apneia do sono, mixedema, cifoscoliose, depressão do SNC ou coma.

A metadona inibe os canais de potássio e prolonga o intervalo QT, podendo causar alterações no ritmo cardíaco, com risco de morte, sendo necessário ter em atenção sinais como, dor de cabeça acompanhado de dor de peito, tonturas severas e ritmo cardíaco acelerado.

No caso particular dos pacientes tolerantes a outros opióides, estes podem apresentar uma tolerância incompleta para a metadona. Tal facto é importante, quando se precisa converter tratamentos com outros opióides agonistas μ para a metadona, uma vez que existe uma possibilidade de uma *overdose* iatrogénica.

Não parar de usar o medicamento de forma súbita, pois em doentes fisicamente dependentes, pode desencadear sintomas de síndrome de abstinência, tais como inquietação, lacrimejamento, rinorreia, transpiração, calafrios, mialgia e midríase.

Tendo estes compostos um efeito colinérgico, estimulam os núcleos medulares vagais, pelo que altas doses destes compostos podem provocar bradicardia e arritmia.

O mau uso deste tipo de medicação pode causar adição, *overdose* e até mesmo morte, especialmente se for usado sem prescrição médica.

Não usar esta solução por via injetável, pois isto poderá resultar em morte.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

4.5.1 Interações da dieta

A administração concomitante com o álcool está contraindicada. O etanol pode potenciar os efeitos depressivos no Sistema Nervoso Central causados pelos opióides, comprometendo as capacidades cognitivas.

A toranja e o sumo de toranja pode interagir com a metadona e levar a efeitos indesejáveis. Os componentes presentes neste fruto inibem o metabolismo de primeira passagem mediado pelo CYP450 3A4, que está presente na parede intestinal.

4.5.2 Interações Medicamentosas

O uso concomitante com inibidores das isoenzimas do citocromo P450 (citP450 3A4, 2B6, 2C19, 2C9 ou 2D), tal como o voriconazol, pode resultar no aumento da metadona no plasma, pois reduz a sua metabolização, potencializando os efeitos da mesma, o que pode resultar em depressão respiratória grave. Pelo contrário, a coadministração de indutores, tal como a fenitoína, aumenta o metabolismo, resultando na redução da concentração da metadona no plasma.

Medicamentos usados para a depressão, doença mental, doença de Parkinson, enxaquecas, infeções sérias, relaxantes musculares, prevenção da náusea e vômitos, assim como o uso de sedativos (diazepam, alprazolam, lorazepam, etc.) podem interagir com a metadona causando uma condição chamada Síndrome Serotoninérgica.

Os anti-retrovíricos, tal como o abacavir, amprenavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapine, ritonavir e lopinavir+ritonavir, aumentam a *clearance* da metadona e diminuem os níveis plasmáticos desta, resultando numa diminuição da sua ação.

Medicamentos tais como os diuréticos, laxativos e mineralocorticoides, que induzem distúrbios eletrolíticos (hipomagnesemia, hipocalcemia), têm que ser usados com cuidado quando se administra metadona, pois estes podem prolongar o intervalo QT, em alguns casos.

4.5.3. Interações com Doenças

A metadona pode atrasar a recuperação da diarreia infecciosa, devido ao seu efeito obstipante, sendo que atrasa a excreção dos organismos infecciosos e as suas toxinas, retardando a recuperação.

Em caso de doença hepática, o metabolismo da metadona está diminuído, uma vez que é maioritariamente hepático. Isto vai resultar num aumento das concentrações de metadona no plasma, levando à toxicidade.

Visto que a metadona e os seus metabolitos são principalmente excretados pelo rim, a disfunção deste órgão vai provocar a acumulação do opióide no organismo, tendo consequências nefastas para o indivíduo.

A metadona pode induzir vasodilatação causando uma hipotensão significativa, particularmente quando se administra em altas doses. Por esta razão, o opióide deve ser administrado com precaução, começando com dosagens mais baixas, nomeadamente em pacientes com choque circulatório, hipovolemia, ou predisposição para a hipotensão.

Este tipo de terapia, sendo que pode induzir depressão respiratória, deve ser usado com cautela em pacientes com depressão do SNC severa, apneia do sono, hipoxia, anoxia, hipercapnia, obstrução da via respiratória superior, insuficiência respiratória crónica, reserva respiratória limitada, ou outras desordens respiratórias. Deve-se também ter em atenção em caso de secreções respiratórias excessivas, pois o uso de opióides diminui a atividade dos cílios e o reflexo da tosse.

A hipoventilação causada pode induzir hipoxia cerebral e vasodilatação com resultante aumento da pressão intracraniana. A não ser que a ventilação mecânica seja providenciada, deve haver extremo cuidado na administração a pacientes com ferimentos na cabeça e lesões intracranianas.

Os opióides podem potenciar ou causar efeitos depressores da função respiratória e do SNC em pacientes com Doença de Addison. No hipotireoidismo observa-se um aumento da depressão respiratória e cardíaca, assim como se verifica uma exacerbação dos efeitos da própria doença, tal como letargia e obstipação.

Visto inibirem o reflexo da micção e aumentarem o tónus do esfíncter vesical na bexiga, pode ocorrer uma retenção urinária. Os opióides podem também diminuir a produção de urina diretamente nos rins e pela estimulação da libertação de vasopressina. Pelo que poderá ser necessária a cateterização, nos casos de retenção aguda, em pacientes com hipertrofia da próstata e em idosos.

4.6. Gravidez e aleitamento

A metadona não deve ser usada como analgésico na mãe, durante o parto, pois pode causar depressão respiratória no recém-nascido.

Durante a gravidez, deve ser evitada pois há a probabilidade de o bebé recém-nascido apresentar sintomas de abstinência, os quais podem verificar-se fatais. Para além disto, verificou-se uma diminuição no crescimento fetal e na circunferência da cabeça do feto em desenvolvimento. Este défice não parece persistir mais tarde na infância, contudo notam-se pequenos défices na performance em testes psicométricos e de comportamento.

Se o uso de metadona não puder ser evitado, na gravidez, é aconselhado que os recém-nascidos sejam tratados com o fármaco semanas após o nascimento.

Sabe-se que a metadona pode passar para o leite materno, causando conseqüentemente, problemas respiratórios ou síndrome de abstinência no bebé em aleitamento.

Ainda não há dados suficientes que confirmem os danos que a metadona pode provocar no feto em desenvolvimento ou no recém-nascido a amamentar. No entanto, sendo que a BHE do bebé é imatura, a metadona deve ser evitada em grávidas e em mulheres em fase de aleitamento.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A metadona pode prejudicar o pensamento e o tempo de reação, sendo que a severa sonolência pode causar quedas ou outros acidentes. Sendo assim, o melhor evitar conduzir ou utilizar máquinas até saber como este medicamento afeta cada indivíduo.

4.8. Fertilidade

A função reprodutora nos homens pode decrescer. Pode ser reportada, em indivíduos tratados, uma redução no volume de ejaculação, vesícula seminal e secreções da próstata. Assim como, redução nos níveis de testosterona, motilidade e anormalidades na morfologia do esperma.

4.9 Efeitos indesejáveis

- Sistema Nervoso:

Comum (1%-10%): sedação, sonolência.

Frequência não reportada: dor de cabeça, convulsões, confusão, desorientação, tonturas.

- Cardiovascular:

Casos de prolongamentos do intervalo QT e pontos de *Torsades*, que parecem estar associados a doses mais altas (maiores que 200mg por dia). Há casos documentados para pequenas doses, mas apenas quando concomitantes com outra medicação ou condições clínicas. Estudos *in vivo* confirmaram que afeta o intervalo QT e estudos *in vitro* mostraram que inibe os canais de potássio.

Comum (1%- 10%): edema.

Incomum (0,1%-1%): síncope, rubor, hipotensão.

Raro (menos de 0,1%): bradicardia, palpitações, prolongamento do intervalo QT, pontos de *Torsades*.

Frequência não reportada: arritmias, ritmo bigeminal, cardiomiopatia, ECG anormal, extrassístoles, falência cardíaca, inversão da onda T, taquicardia, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular.

- Gastrointestinal:

Obstipação normalmente persiste durante a administração crónica; náusea, vômitos parecem ser mais frequentes depois da administração oral.

Muito comum (10% ou mais): náusea e vômitos.

Comum (1%-10%): obstipação.

Incomum (0,1%-1%): boca seca, glossite.

Frequência não reportada: dor abdominal, anorexia, espasmos do trato biliar.

- Hipersensibilidade:

Frequência não reportada: anafilaxia (devido a alguns dos excipientes).

- Psiquiatria:

Comum (1%-10%): euforia, alucinações.

Frequência não reportada: agitação, disforia. Insónia, mudanças de humor.

- Endócrino:

Incomum (0,1%-1%): galactorreia, dismenorreia, amenorreia.

Frequência não reportada: hipogonadismo, diminuição dos níveis de testosterona, redução da libido e potência sexual, diminuição da motilidade do esperma, anormalidades na morfologia do esperma, ginecomastia, insuficiência adrenal, aumento das concentrações de prolactina. Hipogonadismo, diminuição da testosterona e efeitos reprodutivos estão relacionados com o uso crónico de opióides.

- Geniturinário:

Incomum (0,1%-1%): retenção urinária.

Frequência não reportada: hesitação urinária, espasmos uretéricos.

- Respiratórios:

Incomum (0,1%-1%): edema pulmonar, exacerbação da asma, nariz seco, depressão respiratória.

Frequência não reportada: edema pulmonar.

- Hematológicos:

Frequência não reportada: trombocitopenia reversível, linfocitose.

Trombocitopenia reversível tem sido descrita em viciados em opióides com hepatite crónica.

- Metabólico:

Comum (1%-10%): ganho de peso.

Frequência não reportada: hipocalemia, hipomagnesemia.

- Ocular:

Comum (1%-10%): miose, olhos secos.

Frequência não reportada: distúrbios visuais.

- Dermatológico:

Comum (1%-10%): erupção cutânea transitória.

Incomum (0,1%-1%): prurido, urticária, outras erupções cutâneas.

Raro (menos de 0,1%): urticária hemorrágica.

- Hepático:

Incomum (0,1%-1%): discinesia do ducto biliar.

- Local:

Frequência não reportada: reações locais no tecido (dor, eritema, inchaço), particularmente com infusão contínua subcutânea.

- Outras:

Comum (1%-10%): vertigem, fadiga.

Incomum (0,1%-1%): astenia, hipotermia.

- Geral:

O maior efeito adverso é a depressão respiratória. Num nível mais baixo, hipotensão sistêmica, paragem respiratória, choque, paragem cardíaca e morte. As reações mais comuns incluem tonturas, sedação, náusea e vômitos. A sudorese persiste durante a administração crônica.

4.10 Sobredosagem

Os opiáceos têm o potencial de causar dependência e abuso. Indivíduos propensos a serem viciados, tais como aqueles com historial de abuso de álcool e drogas, devem ser supervisionados. Será prudente não dispensar grandes quantidades deste medicamento a este paciente.

Uma *overdose* de metadona pode ser fatal, especialmente em crianças e nos indivíduos que a usem sem prescrição médica. Os sintomas de *overdose* podem incluir desaceleração do ritmo cardíaco e da respiração, sonolência (que pode progredir para estupor ou coma), fraqueza muscular, pele fria e húmida, desmaio. Em sobredosagem grave, particularmente pela via intravenosa, pode ocorrer apneia, colapso circulatório, paragem cardíaca e morte.

Cessaçã abrupta, redução das doses ou administração de um opiáceo antagonista, como a naloxona, pode precipitar os sintomas de abstinência. Em pacientes que possam ter desenvolvido tolerância a um agonista opióide, a sobredosagem pode do mesmo modo produzir depressão respiratória e morte.

Tratamento:

O tratamento de uma sobredosagem deve priorizar o restabelecimento adequado da função respiratória (ventilação controlada e assistida). Para diminuir os efeitos depressivos deve-se utilizar um antagonista opióide (naloxona). Sendo que a metadona tem uma ação prolongada (36-48h) e os antagonistas têm períodos de ação curtos (1-3h) é necessário proceder a repetidas administrações do antagonista, de modo a reverter os sinais de intoxicação. Devem ser empregues adicionais medidas de suporte, oxigénio, líquidos intravenosos e vasopressores.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.13.3. Sistema Nervoso Central. Medicamentos para o tratamento da dependência de drogas, código ATC: N07BC02

Mecanismo de ação: A metadona é um opióide agonista seletivo do recetor μ -opióide, tendo atividade analgésica. Este é mais eficaz que os outros opióides, contudo provoca menos dependência e a síndrome de abstinência é menos intensa. Alguns dados apontam para que este opióide aja como antagonista do recetor NMDA (N-metil-D-aspartato), desconhecendo-se a sua eficácia como antagonista deste.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

Bem absorvido após administração oral. A biodisponibilidade por via oral situa-se entre 36-100% e o pico de concentração no plasma é alcançado entre a 1h-7,5h.

Volume de distribuição:

A metadona é uma molécula lipofílica, estando o seu volume de distribuição entre 1 a 8 L/Kg.

Ligação a proteínas:

No plasma, a metadona está ligada maioritariamente à glicoproteína α 1-ácida (85-90%).

Metabolismo:

O metabolismo é hepático. No início, dá-se uma desmetilação pelas enzimas do Citocromo P450 (nomeadamente, a CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, e em menor grau, a CYP2C9 e CYP2D6). Estas são responsáveis pela conversão da metadona em 2-etil-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolínio (EDDP) e outros metabolitos inativos, os quais são excretados, na sua maioria, pela urina. Seguidamente, o EDDP sofre conversão a 2-Etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirrolino (EMDP), pelo CYP3A7.

Via de eliminação:

A metadona não metabolizada e os seus metabolitos são eliminados por via renal e fecal de forma variável. Esta é também secretada na saliva, leite materno, fluido amniótico e plasma do cordão umbilical.

Semivida:

O tempo de semivida varia entre as 8-59h, sendo maior que a duração da ação analgésica (4-8h). Deste modo, os picos de depressão respiratória da metadona ocorrem tipicamente mais tarde e persistem mais tempo que o pico dos efeitos analgésicos. Com as múltiplas administrações, a metadona fica retida no fígado sendo a sua libertação lenta, o que pode prolongar a duração da ação da metadona, apesar da baixa concentração no plasma. Normalmente, o efeito analgésico completo só é atingido após 3-5 dias de tratamento.

Clearance:

A *clearance* da metadona dá-se entre 1,4 a 126 L/h.

5.2.1 Farmacocinética em populações especiais

Gravidez:

Num estudo com 30 grávidas (2º e 3º trimestre), avaliou-se a disposição da metadona oral, sendo que se verificaram grandes alterações na gravidez, nomeadamente na eliminação. A *clearance* total da metadona aumentou e o tempo de semivida diminuiu, o que resultou em níveis baixos de metadona no plasma, podendo levar a síndrome de abstinência. O estudo concluiu que a dosagem deve ser aumentada na gravidez, contudo, não se sabe quais serão os efeitos no feto.

Insuficiência renal:

A metadona é de carácter básico ($pK_a=9,2$), sendo que o pH do trato urinário pode alterar a sua disposição no plasma. Quando há acidificação da urina, há uma maior eliminação da metadona. Deste modo, diurese forçada, diálise peritoneal, hemodiálise ou hemoperfusão de carvão são condições em que a eliminação da metadona está aumentada.

Insuficiência hepática:

Pacientes com danos no fígado têm um risco acrescido de acumulação de metadona neste órgão, após múltiplas administrações.

6. BIBLIOGRAFIA:

<https://www.drugs.com>

<https://www.fda.gov>

<https://www.indice.eu>

<https://www.drugbank.ca>

Ie. Resumo das Características do Medicamento – Petidina

1. NOME DO MEDICAMENTO

Petidina ou meperidina 50mg/mL ampolas de 2 mL

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

50mg/mL ampolas de 2 mL

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em ampolas

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da dor moderada a severa.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose a utilizar deve ser a menor possível, pelo menor tempo. Esta deve ser feita para cada doente, individualmente, tendo em conta a severidade da sua dor, a resposta deste ao fármaco, experiências analgésicas anteriores, fatores de risco de adição, abuso e mau uso.

Dose inicial:

- Nos adultos, iniciar o tratamento com uma dose de 50mg a 150mg, a cada 3-4h, tendo em conta a dor.

- Nas crianças, as dosagens têm em conta o seu peso, sendo que se deve iniciar com valores desde 1,1mg/kg a 1,8mg/kg, a cada 3-4h, quando necessário.

A petidina tem que ser titulada para uma dose que providencie uma analgesia adequada e minimize as reações adversas. Caso não seja obtida uma analgesia com um máximo de 600 mg, tem que se proceder à descontinuação do tratamento, diminuindo progressivamente a dose e mudando para outro analgésico alternativo. Neste caso diminui-se a dose em 25-50% de 2-4 dias, monitorizando os sinais de abstinência. Se apresentar os sinais, aumenta-se a dose e diminui-se mais lentamente a dosagem.

4.3 Contraindicações

Contraindicado em pacientes com:

1 – Depressão respiratória significativa, especialmente na presença de cianose e secreção brônquica excessiva;

2 – Asma aguda a severa, num ambiente em que não seja possível a sua monitorização e em que não haja equipamento de ressuscitação;

- 3 – Uso concomitante com IMAO (ou tendo administrado o mesmo há menos de 14 dias);
- 4 – Obstrução Gastrointestinal, incluindo íleo paralítico;
- 5 – Hipersensibilidade à petidina ou a outro excipiente;
- 6 – Alcoolismo agudo;
- 7 – Pressão intracraniana aumentada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A petidina não deve ser usada para tratamento da dor crónica, pois o seu uso prolongado aumenta o risco de toxicidade devido a acumulação de um dos seus metabolitos, a normeperidina.

Quando se administra por via intravenosa, a injeção deve ser lenta e sob a forma de uma solução diluída. Por segurança, deve estar disponível um antagonista, oxigeno-terapia e meios ventilatórios apropriados.

Não deve ser administrada como medicação pré-cirúrgica a crianças com menos de 1 ano de idade, e deve ser dada com extremo cuidado a recém-nascidos ou prematuros. A dosagem deve ser reduzida em idosos e pacientes debilitados.

Deve ser administrada com precaução, ou em doses reduzidas, a pacientes com hipotiroidismo, insuficiência adreno-cortical ou hipertrofia prostática. Em doentes insuficientes renais ou hepáticos, existe um maior risco de acumulação de metabolitos, tal como a normeperidina (neurotóxica). O mesmo acontece aquando de uma administração prolongada ou em doses elevadas noutro tipo de pacientes (tais como queimados, doentes com neoplasias ou anemia falciforme). Estes doentes devem ser monitorizados, tendo em vista a deteção de sintomas neurológicos resultantes da estimulação do SNC (convulsões, agitação, irritabilidade, contracturas musculares).

Pelo seu efeito potencial vasodilatador, pode provocar hipotensão severa, redução do *output* cardíaco e da pressão arterial, pelo que não deve ser utilizado em pacientes em choque circulatório. Há um risco acrescido em pacientes com pressão intracraniana, tumores cerebrais ou feridas na cabeça, uma vez que estão mais suscetíveis aos efeitos da retenção do CO₂, que aumenta ainda mais a pressão.

Deve ser usada com cuidado em pacientes com desordens intestinais do tipo obstrutivo, naqueles que apresentem miastenia grave e nos pacientes com taquicardia supraventricular.

A administração indevida perto dos troncos nervosos pode ocasionar paralisia sensitivo-motora transitória ou permanente.

Os efeitos depressivos do SNC são potenciados por depressores do SNC, como o álcool, anestésicos, hipnóticos e sedativos, antidepressivos tricíclicos e fenotiazidas.

Por outro lado, os opióides podem afetar a atividade de outros compostos. Assim, os seus efeitos gastrointestinais podem diminuir a absorção, como acontece com a mexiletina, ou podem ter uma contra-acção, como se verifica com a metoclopramida.

Sendo este fármaco um opióide, está implícito um risco de adição e abuso, que pode, consequentemente, provocar *overdose* e morte.

É aconselhável monitorizar sinais de depressão respiratória, especialmente no início do tratamento, ou aquando do aumento da dose, quando o risco associado é maior (monitorizar principalmente nas primeiras 24-72h).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

4.5.1. Interações medicamentosas

O uso concomitante de petidina com inibidores do Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) – macrólidos, azóis, inibidores da protéase - pode resultar num aumento da petidina no plasma, o que pode potenciar os seus efeitos adversos, entre as quais uma depressão respiratória fatal. Do mesmo modo, a descontinuação de um indutor desta enzima – rifampicina, carbamazepina, fenitoina - pode provocar um efeito idêntico na concentração do fármaco.

Contrariamente, os indutores da CYP3A4 diminuem as concentrações da petidina no plasma, diminuindo a sua eficácia, ou levando a uma síndrome de abstinência, num paciente que tenha desenvolvido dependência física deste.

A administração de benzodiazepinas ou outros depressores do SNC (tal como o álcool), ao mesmo tempo que o opióide pode resultar numa profunda sedação, depressão respiratória, coma e até mesmo morte. Caso tenham que ser prescritos concomitantemente aconselha-se a prescrever a menor dose possível e na mínima duração de tempo.

Com o uso concomitante com fármacos serotoninérgicos, tais como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina e tricíclicos, pode ocorrer uma grave reação adversa conhecida como síndrome serotoninérgica. Esta apresenta, como sintomas, mudanças no estado mental (agitação, alucinações, coma), taquicardia, hipertermia, rigidez, hiperreflexia, sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia).

A petidina, quando administrada conjuntamente com relaxantes musculares, vai potenciar o bloqueio neuromuscular.

O metabolismo hepático da petidina pode ser aumentado pela fenitoína. O seu uso concomitante resulta em tempos de semivida mais curtos e diminuição da biodisponibilidade com aumento da *clearance*.

Os opióides podem interagir com os diuréticos, reduzindo a sua eficácia e a libertação da hormona antidiurética. Quando combinada com anticolinérgicos, a petidina vai aumentar o risco de retenção urinária e/ou obstipação severa, o que pode levar ao íleo paralítico.

O aciclovir aumenta as concentrações no plasma da petidina e do seu metabolito, podendo aumentar os seus efeitos secundários. A concentração do metabolito ativo (normeperidina) pode ser aumentada pelo ritonavir.

Verificou-se, em vários estudos, que o fármaco cimetidina reduz a *clearance* e o volume de distribuição da meperidina, e também a formação do metabolito normeperidina, em sujeitos saudáveis.

4.5.2. Interações com doenças

Como já foi referido, a petidina pode causar depressão respiratória, pelo que pacientes com doença pulmonar obstrutiva ou com diminuição da reserva respiratória (hipoxia, hipercapnia, ou depressão respiratória preexistente) apresentam um risco mais elevado de insuficiência respiratória.

Pacientes com aumento da pressão intracraniana, tumores cerebrais, ferida na cabeça e consciência prejudicada, são mais suscetíveis aos efeitos intracranianos da retenção de CO₂, o que resulta numa maior pressão.

A administração de petidina tem o risco associado de provocar convulsões, sendo aumentado no caso de doentes com esta desordem prévia.

Quando há um dano na função hepática, há uma tendência da acumulação da meperidina e do seu metabolito. Está descrito que os níveis elevados destas moléculas no soro provocam efeitos excitatórios a nível central.

A meperidina é uma substância excretada maioritariamente nos rins, pelo que os efeitos adversos serão maiores nas pessoas com a função renal diminuída.

Nos casos em que o uso da petidina desenvolve para a cronicidade, há o perigo de acumulação de normeperidina. O mesmo acontece quando se utiliza concomitantemente com indutores da enzima CYP3A4. A sobredosagem apresenta-se sob a forma de síndrome excitatório (alucinações, tremores, contrações musculares, pupilas dilatadas, reflexos hiperativos e convulsões).

4.6 Idosos, crianças e pacientes debilitados

Os estudos realizados não incluem número suficiente de sujeitos com 65 anos ou mais, para determinar diferenças relacionadas com a idade, na determinação da segurança e da eficácia. Contudo, há dados que indicam que a farmacocinética do fármaco está diminuída nos idosos e pacientes debilitados, sendo que a depressão respiratória ocorre facilmente nestas populações. Por este motivo é recomendável reduzir a dose nestes pacientes e os seus benefícios devem ser pesados. Alguma literatura indica que as crianças mais novas têm uma taxa de eliminação muito inferior aos adultos, pelo que podem ser mais suscetíveis aos efeitos depressivos do sistema respiratório. Contudo, não foi estabelecida nem a segurança nem a eficácia para esta população.

4.7 Gravidez e aleitamento

O uso prolongado de petidina durante a gravidez pode resultar numa dependência física do neonato, causando síndrome de abstinência após o parto. Esta apresenta-se como irritabilidade, hiperatividade, padrões anormais do sono, choro alto, tremores, vômitos, diarreia, falha em ganhar peso. A duração e severidade dependem consoante o uso, duração, *timing* e percentagem de eliminação no neonato.

Os dados que estão disponíveis não permitem concluir sobre um risco associado a maiores defeitos de nascimento e abortos. Ainda não foram conduzidos estudos sobre reprodução animal, contudo foram reportados defeitos no tubo neuronal em hamsters administrados uma única vez durante o período crítico da organogénese (dia 8).

Está confirmado que atravessa a placenta e podem causar depressão respiratória e efeitos psicofisiológicos em neonatos. Pode ser necessária ressuscitação e um antagonista opióide, como é o caso da naloxona. Não é adequado usar-se quando outros analgésicos estão disponíveis, pois, para além do que já foi dito, pode também prolongar o trabalho de parto, reduzindo a força, duração e frequência das contrações uterinas. No entanto este efeito não é consistente e pode ser compensado com uma taxa aumentada de dilatação cervical.

Está descrito que está presente no leite materno, sendo necessário pesar os prós e os contras, quer para a mãe, quer para o neonato.

No que diz respeito à infertilidade, referencia-se que a pode reduzir, não se sabendo se estes efeitos são reversíveis.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A administração de petidina pode afetar as capacidades mentais e físicas necessárias para diversas atividades perigosas, tais como conduzir um carro, manusear maquinaria. É aconselhado que se averigue primeiro como o corpo reage ao fármaco antes de conduzir ou manusear qualquer máquina perigosa.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos adversos dos analgésicos opiáceos são:

- Sistema Gastrointestinal:

Frequentes: náuseas, vômitos, obstipação.

Pode ocorrer ainda secura da boca, espasmos biliares.

- Sistema Nervoso:

Frequentes: sonolência e confusão.

Podem ocorrer ainda tonturas, agitação, modificação do comportamento; convulsões (em crianças), euforia, astenia, cefaleias, tremores, movimentos musculares descoordenados, alucinações e desorientação transitórias, diminuição da libido.

- Sistema Geniturinário:

A micção pode ser dificultada, podendo existir espasmos da uretra; tem também efeito antidiurético.

- Pele e anexos:

Pode ocorrer transpiração, rubor facial, hipotermia; podem verificar-se reações como urticária, prurido.

- Sistema Cardiovascular:

Bradycardia, palpitações, hipotensão ortostática, hipotensão com insuficiência circulatória podendo provocar coma (doses elevadas).

- Sistema Ocular:

Miose, distúrbios visuais.

- Sistema Respiratório:

Depressão respiratória (doses elevadas); insuficiência respiratória, podendo ocorrer morte.

- Sistema Músculo-esquelético:

Tem sido descrita rigidez muscular.

- Reações locais ao tratamento:

Raras: reações de hipersensibilidade, após injeção, dor e irritação no local da injeção.

O aumento da pressão intracraniana ocorre em alguns pacientes.

Os efeitos eufóricos são devidos ao seu abuso.

As doses tóxicas variam consideravelmente.

Os consumidores regulares podem tolerar doses elevadas.

4.9 Efeitos aditivos e sobredosagem

Devido ao potencial aditivo da petidina a sua utilização requer uma monitorização atenta dos sinais de abuso e adição. Este cuidado é necessário mesmo quando as doses administradas são as devidamente prescritas.

A sobredosagem manifesta-se com depressão respiratória, sonolência progressiva para estupor ou coma, flacidez muscular, pele fria e húmida. Pupilas contraídas (midríase), e em alguns casos, edema pulmonar, bradicardia, hipotensão, obstrução da via aérea parcial ou completa, ressonar atípico, e morte. Nestes casos, a prioridade é proteger a via aérea, instituindo ventilação assistida se necessário. Para além disto podem ser tomadas outras medidas de suporte tendo

em conta o caso específico (se tem, por exemplo, arritmias, edema pulmonar ou choque circulatório).

No caso de depressão respiratória poderá também ser necessário administrar um antagonista opióide, tal como a naloxona ou o nalmefeno. A duração do antagonista é mais curta que a da meperidina, algo que é preciso ter em atenção. Num indivíduo dependente da petidina, administrar um antagonista vai gerar uma síndrome de abstinência aguda, que vai depender do grau de dependência física, e da dosagem de antagonista usada. Se for usada em dependentes, tem que se titular muito bem a dose.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 *Propriedades farmacodinâmicas*

Grupo farmacoterapêutico: 2.12. Sistema Nervoso Central. Analgésicos. Estupefacientes; Código ATC: N02AB02

Mecanismo de ação: A petidina é um opióide agonista seletivo do recetor kappa-opióide, promovendo a analgesia ao inibir a neurotransmissão nociceptiva promovida por certos neurotransmissores como substância P, glutamato, acetilcolina e dopamina.

- Sistema Nervoso Central: por atuar diretamente nos centros respiratórios do tronco encefálico, provoca depressão do Sistema respiratório. A depressão envolve a redução de responsividade dos centros do tronco encefálico ao aumento do CO₂ e estimulação elétrica. Causa miose, mesmo em escuridão total. As pupilas são sinal de *overdose* de opióides, mas não são patognomónicas. A midríase marcada, em vez da miose, pode ser vista devido a hipoxia em situações de sobredosagem.

- Sistema Gastrointestinal: redução da motilidade associada a um aumento no tónus do músculo liso no antro do estômago e duodeno. A digestão no intestino delgado é atrasada e as contrações propulsivas são diminuídas, resultando em obstipação.

- Sistema Cardiovascular: vasodilatação periférica, o que pode resultar em hipotensão ortostática ou síncope. Manifestações da libertação de histamina e /ou vasodilatação periférica podem incluir prurido, olhos vermelhos, corar, suor e hipotensão ortostática.

- Sistema Endócrino: inibem a secreção da ACTH, cortisol e LH em humanos. Também estimulam prolactina, GH e secreção pancreática de insulina e glucagon. O uso crónico pode influenciar o eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, levando a um défice andrógono que pode ser manifestado como líbido baixa, impotência, disfunção erétil, amenorreia ou infertilidade. O papel causal dos opióides no hipogonadismo é desconhecido devido às diferenças médicas, físicas, estilo de vida e *stress*, que pode influenciar os níveis das hormonas das gónadas.

A concentração mínima analgésica vai variar conforme os pacientes, especialmente em pacientes que tenham sido já tratados com agonistas opióides.

Aumentar a meperidina no plasma é igual a um aumento dos efeitos adversos tais como náusea, vômitos, efeitos no SNC, depressão respiratória. Em pacientes tolerantes a opióides a situação pode ser alterada pelo desenvolvimento de tolerância.

5.2 *Propriedades farmacocinéticas*

Absorção:

A biodisponibilidade da petidina em pacientes com função hepática normal é de 50-60% devido ao intenso metabolismo de primeira passagem. Esta aumenta para 80-90% em pacientes com

danos no fígado (ex.: cirrose hepática). É 50% mais efetiva quando administrada parentericamente, quando comparada com a administração oral. Um estudo reportou que, quando utilizada a via intramuscular, o fármaco é absorvido em 80-85%, em 6 horas. No entanto, variações inter-individuais parecem causar inconstâncias consideráveis na absorção.

Ligação às proteínas:

Cerca de 60-80% da petidina está ligada a proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e à glicoproteína α 1-ácida.

Metabolismo:

A petidina é metabolizada no fígado a ácido mepiridínico, por hidrólise, seguida de conjugação parcial com ácido glucurónico. A petidina também pode sofrer uma N-desmetilação (principalmente pela CYP3A4 e CYP2B6), resultando uma norpetidina (ou normeperidina), que posteriormente sofre hidrólise e conjugação parcial. Esta molécula tem metade da potência da petidina, mas apresenta o dobro dos efeitos estimulantes do SNC.

Vias de eliminação:

A petidina é excretada na urina, sendo que a percentagem do fármaco que é excretado inalterado ou sob a forma de metabolito, depende do pH da urina. Quando o pH urinário não é controlado, 5-30% da dose de meperidina é excretada sob a forma de normeperidina e aproximadamente 5% é excretada inalterada. Meperidina e normeperidina são encontradas em urina ácida, enquanto as formas livres e conjugadas de ácido mepiridínico e normeperidínico são encontradas em urina alcalina.

Semivida:

O tempo de semivida da meperidina é de 3-5h. Já quando se trata de um paciente com disfunção hepática o seu tempo de semivida é de 7-11h. O único metabolito bioativo é a normeperidina, a qual tem um tempo de semivida médio de 20,6h.

6. ARMAZENAMENTO

Dispensar num recipiente resistente à luz, tal como definido na Farmacopeia, com um fecho resistente a crianças.

Deve ser armazenado à temperatura de 20 a 25°C.

7. BIBLIOGRAFIA

<https://www.drugs.com/pro/meperidine.html>

<https://www.infarmed.pt>

<https://www.drugbank.ca>

<https://www.drugs.com>



**RELATÓRIO
DE ESTÁGIO
2016-17**

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

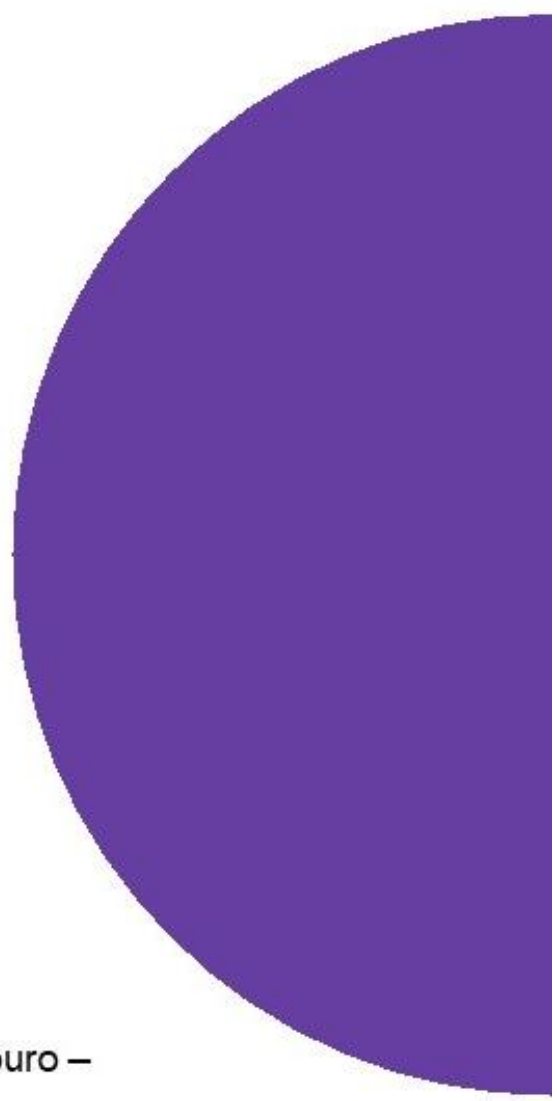
RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro –
Hospital de S. Pedro
Ana Isabel Coelho de Seixas

M

2016-17



Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Profissionalizante

Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro
Hospital de São Pedro

Julho de 2017 a setembro de 2017

Juliana Aguiar Azevedo

Ana Isabel Coelho de Seixas

Orientadora: Dr.^a Almerinda Alves

Outubro, 2017

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Ana Isabel Coelho de Seixas, abaixo assinado, nº 201204394, aluno do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste documento.

Nesse sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, ____ de _____ de _____

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

A experiência no CHTMAD revelou-se muito gratificante, quer do ponto de vista eclético, como do ponto de vista pessoal. Nestes dois meses aprendi como funciona uma farmácia hospitalar, dos vários pontos de vista, desde o Assistente Operacional, ao Diretor Técnico. O ponto essencial é o trabalho de equipa dentro e entre as várias classes profissionais, sendo que a comunicação se torna fundamental para o bom funcionamento do serviço. Por este motivo, tive a oportunidade de desenvolver uma relação com todos os colaboradores dos serviços farmacêuticos, pelo que lhes tenho que agradecer pela paciência, por me terem guiado sempre que estava perdida e por me integrarem no grupo. Senti sempre que nos era dada a confiança para fazermos o trabalho sozinhos, e a urgência em nos apresentar todo o serviço, de modo a sairmos do estágio o mais completos possível. Quanto aos meus colegas de estágio, um enorme obrigada pelo companheirismo e pelos risos, misturados com o trabalho árduo. Cada um deles, da sua forma peculiar, contribuiu de algum modo para tornar o meu estágio mais produtivo e interessante. Tenho que agradecer a todos por me acompanharem, numa fase particularmente difícil da minha vida, sendo que nunca me faltou apoio de nenhuma das partes. Considero-me uma sortuda por ter conseguido estágio num local, onde me fizeram sentir sempre bem, confiante e sustentada. Por este motivo, um especial agradecimento à comissão de estágios da FFUP, os quais possibilitaram toda esta experiência.

RESUMO

Realizamos o nosso estágio curricular em farmácia hospitalar nos serviços farmacêuticos (SF) da unidade de Vila Real, do Centro Hospitalar de Trás os Montes e Alto Douro (CHTMAD). O estágio decorreu durante 2 meses, e ao longo deste período, tivemos oportunidade de explorar as diferentes atividades executadas nos SF, não só da responsabilidade do farmacêutico, mas também dos Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT) e dos Assistentes Técnicos (AT).

Neste relatório, começamos por apresentar o CHTMAD e os SF, passando por descrever como este funciona. Abordamos todo o ciclo do medicamento, que começa na seleção e aquisição e acaba, maioritariamente, na sua dispensa, e exploramos o modo de preparação dos medicamentos. Sendo a dispensa do medicamento e produtos farmacêuticos o intuito final do serviço, descrevemos os diversos tipos de dispensa, que passam tanto pela dispensa em ambulatório, como a dispensa a pacientes internados. Neste seguimento, tentamos explicar as diversas regras, e exigências de qualidade, reguladas por leis específicas que abarcam o meio hospitalar. Para além disso, especificamos outros ramos da prática farmacêutica hospitalar, que incluem, por exemplo, os ensaios clínicos e o aconselhamento a outros profissionais de saúde do CHTMAD.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	vii
ÍNDICE DE ANEXOS	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
1. Apresentação CHTMAD	1
1.1. Serviços Farmacêuticos	1
2. Preparação de Medicamentos	2
2.1. Preparações não-estéreis	2
2.1.1. Rotulagem e Reembalagem	2
2.1.2. Medicamentos Manipulados	3
2.2. Preparações Estéreis	4
2.2.1. Nutrição Parentérica	5
2.2.2. Medicamentos Citostáticos	5
3. Gestão de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos	7
3.1. Seleção e aquisição	7
3.2. Receção e conferência de encomendas	9
3.3. Armazenamento	9
3.4. Devolução de medicamentos aos SF	11
4. Sistemas de distribuição de medicamentos	11
4.1. Dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório	12
4.2. Distribuição a doentes internados	13
4.2.1. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	14
4.2.2. Distribuição por reposição de <i>stocks</i>	15
4.3. Distribuição individualizada (Medicamentos Sujeitos a Legislação Restritiva) .	16
4.3.1. Eritropoietinas	16
4.3.2. Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas	16
4.3.3. Hemoderivados	17
5. Erros de Medicação	17
6. Pedido de informação	18
7. Ensaios Clínicos	19
8. Farmacovigilância	20
CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Autorização Excecional
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ARS Norte	Administração Regional de Saúde do Norte
AO	Assistentes Operacionais
AT	Assistentes Técnicos
AUE	Autorização de Utilização Excecional
CAUL	Autorização de Utilização de Lotes
CHTMAD	Centro Hospitalar de Trás os Montes e Alto Douro
CFL-SB	Câmara de Fluxo Laminar de Segurança Biológica
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
DCI	Denominação Comum Internacional
DT	Diretora Técnica
FHNM	Formulário Nacional de Medicamentos
GEM	Gestor de Erro de Medicação
GHAF	Gestão hospitalar de Armazém e Farmácia
IMQ	Índice Médio de Qualidade
NCm	Não Conformidade menor
NCM	Não Conformidade Maior
RAM	Reações Adversas dos Medicamentos
SF	Serviços Farmacêuticos
SiNATS	Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde
TDT	Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica
UCPC	Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos,

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo a: Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados	24
Anexo b: Lista de medicamentos dispensados em regime de ambulatório e respetivos prazos máximos de fornecimento autorizados	25
Anexo c: Requisição de Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas	28
Anexo d: Requisição de Hemoderivados	29
Anexo e: Registo de distribuição de Hemoderivados	31
Anexo f: Registo de erros de medicação	32

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Interior da UCPC de Vila Real	6
--	---

1. Apresentação CHTMAD

O Centro Hospitalar de Trás os Montes e Alto Douro, CHTMAD, é uma entidade pública empresarial e está inserido na administração regional de saúde do Norte, ARS Norte. Este divide-se em 5 unidades hospitalares, nomeadamente, o Hospital de S. Pedro, em Vila Real, onde está localizada a sede social; o Hospital D. Luiz I, em Peso da Régua, o qual de momento se encontra encerrado devido a uma contaminação pela bactéria *Legionella*; o Hospital Distrital de Chaves, em Chaves; o Hospital de Proximidade de Lamego, em Lamego e a Unidade de Cuidados Paliativos em Vila Pouca de Aguiar.¹

Realizamos o nosso estágio na unidade de Vila Real, no hospital de S. Pedro, localizado na freguesia de Lordelo. O hospital é constituído por um edifício hospitalar monobloco de 9 pisos e 8 pavilhões, onde estão inseridos os diferentes serviços, nomeadamente, consultas externas, exames, internamento, hospital de dia, serviços administrativos e serviços de apoio.¹

1.1. Serviços Farmacêuticos

Os SF são responsáveis por assegurar que a medicação correta chega aos doentes, internados e não internados, na quantidade certa e com qualidade, assim como outros produtos farmacêuticos e dispositivos médicos. Deste modo, estes possuem funções relacionadas com a seleção e aquisição, receção e armazenamento, preparação, controlo e distribuição de produtos, assim como, divulgação de informação. Para realização de todas as tarefas, os SF devem dispor dos recursos humanos adequados, nomeadamente, farmacêuticos, técnicos de diagnóstico e terapêutica, TDT, assistentes operacionais, AO e assistentes técnicos, AT.^{2,3}

A Dra. Almerinda Alves, farmacêutica hospitalar, está responsável pela direção dos SF do CHTMAD e pelos SF da unidade de Vila Real. Na unidade de Vila Real, estes estão localizados no 1º andar do edifício hospitalar e funcionam das 9h às 19h. O pessoal é constituído por 9 farmacêuticos, 8 TDT, 5 AO e 3 AT e existe sempre um farmacêutico de prevenção, a partir das 19h e ao fim de semana, que não se encontra no hospital, mas deve estar disponível para fornecer informações ou para se dirigir ao mesmo sempre que necessário. Para a receção e armazenamento de medicamentos, os SF possuem um compartimento onde é efetuada a receção e conferência, um armazém geral, onde estão presentes frigoríficos para armazenar produtos que necessitam de refrigeração. Para além deste armazém existe um específico para produtos inflamáveis e outro para os soros. Os hemoderivados e medicamentos de ensaios clínicos são armazenados num gabinete, onde

também são armazenados os estupefacientes, dentro de um cofre. A seguir ao armazém, existe a sala de distribuição, onde os TDTs preparam a medicação para doentes internados, com o auxílio de dois Kardex®. Junto à sala de distribuição está presente a sala de reembalagem e o laboratório, onde são preparados medicamentos manipulados.³

Os SF possuem uma farmácia de ambulatório, onde é dispensada medicação diretamente ao doente pelo farmacêutico, a qual funciona das 9h às 18h durante a semana, e possui uma sala de espera para os doentes. Para além das áreas de armazenamento, distribuição e dispensa de medicamentos, existem diferentes gabinetes, nomeadamente, o gabinete administrativo, o gabinete da direção, o gabinete dos TDT e o gabinete dos farmacêuticos. O pessoal dos serviços dispõe de um vestiário, um wc e uma sala onde podem realizar pausa e refeições. A sala do pessoal também serve como sala de reuniões.³

A Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos também faz parte dos SF, a qual permite a preparação de produtos citostáticos num ambiente estéril e seguro para o pessoal manipulador, e está localizada no hospital de dia de oncologia.⁴

Os SF possuem um Manual de Qualidade, onde estão descritos processos de suporte, de atividade e instruções de trabalho. Este Manual de Qualidade faz parte do Sistema de Controlo de Qualidade implementado pelos SF, de acordo com a Norma ISO 90001:2008.³

2. Preparação de Medicamentos

Os medicamentos preparados pelos SF de um hospital estão divididos em duas categorias, os medicamentos não-estéreis e os estéreis. Nos SF da Unidade de Vila Real, são preparados medicamentos manipulados não estéreis e medicamentos estéreis, nomeadamente, os citostáticos. Para além da preparação de medicamentos manipulados, procede-se à rotulagem e reembalagem de medicamentos adquiridos à indústria, quando necessário.³

2.1.Preparações não-estéreis

2.1.1. Rotulagem e Reembalagem

Todos os medicamentos que vão ser distribuídos devem estar identificados, pelo nome genérico, dosagem, prazo de validade e lote de fabrico. Alguns medicamentos adquiridos pela indústria já estão prontos para serem distribuídos, mas a sua maioria dos medicamentos necessitam de ser rotulados ou reembalados. *Durante o estágio efetuamos a rotulagem de medicamentos e tivemos oportunidade observar a reembalagem.*²

A reembalagem é realizada por um TDT sob a supervisão de um farmacêutico, numa área específica, separada das outras divisões, onde está presente uma máquina embaladora, a qual permite uma reembalagem semiautomática. A máquina embaladora possui um sistema informático acoplado, onde são colocados os dados relativos a cada operação, nomeadamente: DCI/nome genérico, dose, forma farmacêutica, laboratório/fabricante, nº lote reembalagem, nº lote fabricante, prazo de validade atribuído pelos SF, nome da instituição onde se realiza a reembalagem.³

Se os medicamentos não forem retirados do blister original mantêm o mesmo prazo de validade. No entanto, se os medicamentos forem manipulados ou fracionados, o prazo de validade deve ser inferior, pois o medicamento foi retirado do blister e já não está armazenado sob as condições iniciais. O prazo de validade não deve exceder 25% da diferença de tempo entre a data em que foi reembalado e a data de validade fornecida pelo fabricante. No entanto, o prazo de validade não deve exceder um período de 6 meses desde a data em que foi reembalado. Por exemplo, se a diferença de tempo entre a data que foi reembalado e data de validade é de 28 meses, 25% desse tempo equivale a 7 meses. No entanto, o prazo de validade deve ser diminuído para 6 meses.³

Após conclusão da reembalagem o farmacêutico responsável pela área deve validar o produto final antes de ser efetuada a libertação do lote. No processo de validação, o farmacêutico deve verificar se o rótulo e o medicamento estão íntegros, e se os dados do rótulo estão corretos.³

2.1.2. Medicamentos Manipulados

A preparação de medicamentos no hospital deve ter em conta a Portaria nº594/2004, de 2 de junho, a qual, aprova as “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados na farmácia de oficina e hospitalar.” Segundo esta portaria, um medicamento manipulado é *“qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”*.⁵

A manipulação de medicamentos deve ser realizada numa área específica, concebida para esta função, por um farmacêutico ou por um TDT, sob a supervisão de um farmacêutico. A manipulação necessita de uma prescrição médica que deve ser analisada pelo farmacêutico, para garantir que a dose do medicamento é segura e não existem interações. Antes de iniciar a manipulação, deve-se garantir que a área de trabalho se encontra limpa e que estão disponíveis todas as matérias-primas corretamente rotuladas e dentro do prazo de validade. No final da preparação, antes de se proceder ao

acondicionamento e rotulagem do produto, deve-se garantir que o produto final apresenta qualidade. O produto deve conter a quantidade de substância ativa pretendida e deve satisfazer os requisitos estabelecidos na monografia genérica da Farmacopeia Portuguesa para a respetiva forma farmacêutica. O manipulador fica responsável por registar os dados relativos à preparação, na ficha de preparação do medicamento manipulado (anexo a).^{3,5}

Nos SF da Unidade de Vila Real são preparados poucos medicamentos manipulados. *Tivemos oportunidade de observar a preparação da suspensão IPO, o medicamento manipulado mais preparado, prescrito a doentes oncológicos para o tratamento das mucosites.* Esta suspensão é constituída por um antifúngico, a nistatina, um anestésico, a lidocaína a 2%, e um corretor de PH, o bicarbonato de sódio a 1,4%. Na ficha de preparação deste medicamento, está registado o medicamento, o lote, a forma farmacêutica, a quantidade preparada, a data de preparação, o serviço para o qual foi preparado, informações sobre as matérias-primas, o procedimento de preparação, rúbrica do operador, aparelhos utilizados, embalagem de acondicionamento, condições de conservação e prazo de validade. No rótulo do produto final, para além da identificação do medicamento e farmácia, estão indicadas informações úteis para o utente, como o prazo de validade e condições de conservação.⁶

No entanto, são necessários mais medicamentos manipulados, por exemplo, para doentes específicos, que necessitam de uma dose ou forma farmacêutica de um medicamento, que não está disponível na indústria. Para casos em que a preparação do medicamento não é efetuada no hospital, os SF requisitam o medicamento manipulado necessário à Farmácia Lordelo, que está localizada perto do CHTMAD e possui um laboratório adequado para a preparação de manipulados.²

2.2. Preparações Estéreis

As formas farmacêuticas estéreis devem estar isentas de microrganismos e pirogênicos, portanto, para minimizar o risco de contaminação, a sua preparação necessita de cuidados especiais e deve ser efetuada por pessoal treinado, em áreas limpas alimentadas por ar filtrado. A entrada do pessoal e materiais deve ser efetuada através de antecâmaras.^{3,7}

Preparações administradas por via endovenosa devem ser estéreis, pois através desta via de administração existem menos barreiras de defesa.³

2.2.1. Nutrição Parentérica

Quando não é possível administrar os nutrientes pela via oral/entérica, estes devem ser administrados por via endovenosa, através de um processo designado por nutrição parentérica.⁸

Atualmente a indústria fabrica bolsas de nutrição parentérica, bi ou tri compartimentadas, contendo aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos e/ou eletrólitos. Tendo em conta a disponibilidade de compra à indústria deste tipo de bolsas, os SF da Unidade de Vila Real não preparam nutrição parentérica. No entanto, por vezes surgem casos onde é necessário obter bolsas de nutrição parentérica personalizadas, que não estão disponíveis na indústria. Neste tipo de casos, os SF encomendam a preparação parentérica aos SF do Centro Hospital de São João do Porto, pois, esses possuem uma Unidade de Preparação de Nutrição Parentérica.⁸

2.2.2. Medicamentos Citostáticos

Os medicamentos citostáticos são formas farmacêuticas injetáveis, considerados medicamentos perigosos e a sua manipulação representa um risco ocupacional, deste modo, devem ser preparados numa unidade própria, que confere esterilidade e segurança ao operador, nomeadamente, a unidade centralizada de preparação de citostáticos, UCPC. Na unidade de Vila Real, a UCPC, está localizada no centro de oncologia, no piso do hospital de dia, e funciona das 9h às 18h. Prepara medicação para o hospital de dia e internamento, assim como, para o Hospital de Macedo.^{4,9}

De modo a preparar a medicação citostática injetável num ambiente estéril e seguro para o operador, esta unidade possui uma sala limpa de classe A, também designada de sala asséptica, equipada com uma câmara de fluxo laminar de segurança biológica, CFL-SB, classe 2B 1 e filtros HEPA, os quais são capazes de reter pelo menos 99,7% de partículas com diâmetro superior a 0,3 µm. A sala limpa, sala de preparação, deve-se encontrar em subpressão com a antecâmara.^{2,3}

O médico é responsável pela prescrição dos citostáticos, de acordo com os protocolos da terapêutica antineoplásica. O farmacêutico da UCPC recebe a prescrição do médico e verifica se está assinada pelo médico prescriptor, identificada pelo seu nº mecanográfico e respetiva vinheta. A posologia é estabelecida para cada citostático em função da superfície corporal do doente ou peso, e caso ocorram reduções da dose, estas devem estar devidamente expressas na prescrição. Portanto, o farmacêutico faz o 2º controlo da prescrição, aponta a posologia de cada doente no livro de receção de citostáticos, prepara o rótulo e material necessário à preparação da medicação por parte dos TDTs e indica os

lotes dos medicamentos utilizados. No rótulo está indicada a quantidade de fármaco e diluente que devem ser utilizados. O farmacêutico também é responsável pela receção e arrumação de medicamentos, reavaliação das preparações devolvidas e decisão quanto ao seu destino.⁴

Na UCPC trabalham dois TDTs, um responsável pela preparação da medicação e outro responsável por apoiar o operador, sendo que ambos trabalham no interior da câmara limpa. Os TDTs estão equipados com calças, túnica, socos apropriados, touca, bata esterilizada, máscara e luvas. O operador que inicia o trabalho na CFL-SB calça um segundo par de luvas. Após preparação da medicação pelos TDTs, o farmacêutico deve validar a preparação no exterior da sala limpa. Os TDTs colocam a medicação preparada num tabuleiro de inox, e esta é transferida para o exterior da sala limpa através de um transfer. O farmacêutico coloca a medicação em contentores próprios para transporte de citostáticos, devidamente identificados. O assistente operacional procede ao transporte dos citostáticos da UCPC para os serviços clínicos, onde são administrados aos doentes pelo enfermeiro, que confirma os dados de administração. A CFL-SB deve ser limpa e desinfetada com uma compressa embebida em álcool a 70° antes e após a preparação dos citostáticos.⁴

Na figura 1 é possível observar uma imagem da UCPC, onde é visível a antecâmara, transfer, sala limpa e a CFL-SB.



Figura 1 - Interior da UCPC de Vila Real. 1- Antecâmara; 2-Sala Limpa; 3-CFL-SB; 4-Transfer.

Todas as semanas deve ser efetuado o controlo microbiológico da UCPC, nomeadamente, do ar, das superfícies e do pessoal. Para efetuar este controlo, o Serviço de Patologia Clínica envia placas dos meios de cultura para a UCPC, com identificação do local da colheita e data da mesma.³

Durante o nosso estágio fomos uma semana para a UCPC, onde tivemos oportunidade de acompanhar o trabalho do farmacêutico e TDTs. Ajudamos o

farmacêutico na preparação de rótulos e material necessário para a manipulação, validação das preparações, registo dos lotes dos medicamentos utilizados e registo da posologia de cada.

3. Gestão de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos

A gestão de medicamentos engloba todo um conjunto de processos necessários para garantir a qualidade do medicamento a dispensar aos utentes do hospital, sendo da responsabilidade dos Serviços Farmacêuticos. O controlo das existências no serviço deve ser feito pelo menos uma vez por ano, tendo em conta que, no caso dos medicamentos de uso condicionado, têm que ser feitas contagens extra. A gestão do *stock* é feita informaticamente, através da plataforma “Gestão hospitalar de Armazém e Farmácia”, designado por GHAF.^{2,3}

3.1. Seleção e aquisição

A seleção dos medicamentos a adquirir pelo hospital tem como base o Formulário Nacional de Medicamentos (FHNM), sendo que o despacho nº 13885/2004 (2ª série), de 14 de julho, determina a obrigatoriedade do seu uso pelos prescritores do SNS. Determinados medicamentos não estão abrangidos neste formulário, pelo que é da responsabilidade da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) avaliar cada situação. Esta comissão faz a ponte entre o CHTMAD e a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), sendo da sua competência monitorizar o cumprimento do FHNM, bem como avaliar o uso de medicamentos Extra-Formulário, após pedido do médico prescriptor, o qual deve justificar devidamente a sua escolha face a outras opções terapêuticas. A CFT vai avaliar o pedido tendo em conta as necessidades do paciente, a qualidade de vida do mesmo e critérios fármaco-económicos, e decidir quanto à sua introdução na Adenda de Medicamentos do Hospital.^{2, 10, 11}

Excluindo alguns casos específicos, todos os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos utilizados no hospital requerem uma avaliação prévia hospitalar, a qual tem em conta aspetos técnico-científicos e vantagem económica. Por conseguinte, e de modo a obter maiores ganhos em saúde, o Ministério da Saúde criou o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS). Este integra um conjunto de entidades públicas e privadas, as quais procedem à avaliação específica e detalhada do produto, disponibilizando a informação aos hospitais.¹²⁻¹⁴

O sistema do aprovisionamento é usado para definir a metodologia a utilizar na aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos. Tendo em conta

informações sobre os consumos médios, os *stocks* de alerta, pontos de encomenda e faltas detetadas pelos colaboradores dos SF, a Diretora Técnica (DT) procede a uma análise detalhada dos consumos do hospital e elabora uma lista comum para cada unidade hospitalar. É a partir dessa lista que são feitos os pedidos, os quais são analisados na unidade de Vila Real. Dependendo do *stock* existente e do carácter de urgência, pode ser feita uma transferência interna, ou uma nota de encomenda, diretamente para o fornecedor. No primeiro caso, a transferência é registada, aviada e conferida por um TDT, sendo enviada para a unidade em questão, através do motorista do Centro Hospitalar. Quando se procede a uma nota de encomenda esta é realizada pelo AO e enviada para o fornecedor via *modem*. Contudo, no caso de estupefacientes, benzodiazepinas e psicotrópicos, o pedido original é enviado via correio, juntamente com o anexo c. No caso específico de medicamentos sujeitos a Autorização de Utilização Excecional (AUE), tem que ser enviada a autorização original, na primeira aquisição.³⁻¹⁵

A AUE trata-se de um pedido de autorização para a utilização de um medicamento que dispõe de uma autorização de introdução no mercado (AIM), todavia, não está a ser comercializada em Portugal. Esta autorização está ao abrigo do Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro, sendo que o pedido de AUE é feito anualmente, até dia 30 de setembro, funcionando para o ano seguinte. Esta autorização abarca todos os pacientes do hospital que possam necessitar do fármaco. Outra autorização particular é a Autorização Excecional (AE), que é feita para um paciente específico. Neste caso, o fármaco dispõe de AIM e já se encontra a ser comercializado no país, contudo, ainda não tem avaliação económica.^{16, 17}

Durante a aquisição de medicamentos devem ser registados determinados dados, tais como data e nº do pedido, descrição do fornecedor, enumeração e identificação dos produtos e respetivas quantidades.²

Adicionalmente, de modo a garantir a conformidade dos produtos farmacêuticos adquiridos, realiza-se uma avaliação semestral dos fornecedores. Deste modo, são registadas todas as anomalias detetadas, dividindo a conformidade em dois tipos, a não conformidade menor (NCm) e a não conformidade maior (NCM), que se distinguem pela sua capacidade em cumprir ou não com os requisitos dos clientes (sendo eles os serviços clínicos ou os utentes). Estas anomalias são avaliadas quanto ao impacto que têm no serviço, que se converte em valor de IMQ (Índice Médio de Qualidade). Este índice permite classificar os fornecedores em 3 níveis, sendo o nível 1 o de maior qualidade, pelo que é mais vezes contactado.³

3.2. Receção e conferência de encomendas

As encomendas requisitadas são entregues nos serviços respetivos, sendo rececionadas pelo AO ou pelo TDT. No caso de serem estupefacientes, psicotrópicos, benzodiazepinas, hemoderivados ou fármacos relativos a ensaio clínico, estes são rececionados pelo Farmacêutico, e são cedidos em embalagem selada. No ato de receção, primeiro é conferida a encomenda qualitativa e quantitativamente, verificando-se também a correspondência entre a guia de remessa e a nota de encomenda. É verificado o acondicionamento, nº de unidades, lotes, prazos de validade, certificados de análise e controlo de qualidade (matérias-primas, manipulados) e certificados de libertação de lote (hemoderivados e vacinas). Havendo uma não conformidade, esta deve ser registada, de modo a contribuir para a classificação do fornecedor (IMQ), devendo este último ser notificado da não conformidade.^{2,3}

Depois da conferência, é necessário proceder ao registo da entrada no sistema GHAF, sendo assinaladas informações, tais como quantidades, preço, lote, prazo de validade e nº de fatura ou guia de remessa.^{2,3}

3.3. Armazenamento

Quanto ao local de armazenamento, este deve obedecer a algumas regras, de modo a garantir a conservação ótima dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos. Deste modo, o espaço, luz, temperatura, humidade e segurança são características importantes a ter em atenção.

A temperatura e humidade são dois parâmetros que devem ser continuamente monitorizados. No CHTMAD recorre-se ao programa informático “Sirius Stockage”, o qual vai registando os valores dos parâmetros mencionados, através de sondas conectadas a um computador. As diversas divisões disponíveis para armazenamento exigem diferentes condições de temperatura, sendo que na sala de distribuição deve estar entre 15-25°C, no armazém dos soros entre 10-25°C e no armazém geral entre 15-25°C. As condições de humidade são idênticas para todo o armazém, compreendendo-se entre os 30 e os 60%.^{2,3}

Os medicamentos estão dispostos por ordem alfabética do seu princípio ativo. O controlo dos prazos de validade torna-se bastante importante, sendo cuidadosamente analisados, de modo a que o armazenamento siga a regra do “first expire first out” (isto é, medicamentos com o prazo de validade mais curto devem ser dispostos à frente, na prateleira, para que sejam os primeiros a dispensar). Mensalmente é feita uma lista dos produtos que expiram em três meses, sendo que aqueles perto do fim de validade são

devidamente etiquetados com um aviso “atenção à validade” e tentam escoar-se para os serviços que possam ser mais facilmente utilizados. Outra regra seguida é o “first in first out”, a qual define que caso haja medicamentos com o mesmo prazo de validade, que estejam há mais tempo nos serviços, devem ser dispensados primeiro.^{2, 3}

O armazenamento é feito em gavetas ou prateleiras, não estando, nunca, em contacto com o chão e garantindo a circulação de ar entre eles. Existem diferentes salas de armazenamento, sendo que algumas delas têm características especiais tendo em conta o grau de segurança requerido e os parâmetros de temperatura, luz e espaço exigidos. No armazém geral encontramos medicamentos injetáveis, formulações orais e tópicas, derivados de plasma, material de penso, nutrição entérica e parentérica e soluções desinfetantes não inflamáveis. Para além de serem armazenados em gavetas e prateleiras, também existe o Kardex®, que funciona tanto como forma de armazenamento, como de distribuição, sendo que faz o controlo do lote e da validade.^{2, 3}

Os inflamáveis ficam guardados num local individualizado do restante armazém, em que o acesso é feito pelo interior, por uma porta “corta-fogo” de fecho automático e delimitado por paredes reforçadas e resistentes ao fogo. Este tem que estar devidamente identificado e tem que ser ventilado, tal como é referido na portaria nº53/71, de 3 de fevereiro. Do mesmo modo, os gases medicinais também têm que estar separados do restante armazém.^{2, 3, 18}

Os estupefacientes e psicotrópicos estão armazenados em armários com fechadura de segurança, ou mesmo num cofre, cujo acesso é restrito aos farmacêuticos. Já os citotóxicos estão armazenados, separadamente dos outros medicamentos, e juntamente com o *kit* de derrame, em local devidamente sinalizado. Todos os outros medicamentos que necessitem de refrigeração são guardados por ordem alfabética, num frigorífico, sendo que os citotóxicos devem permanecer à parte. Os frigoríficos devem estar acoplados ao programa “Sirius Stockage”, que vai controlar e registar as temperaturas, ao longo do dia.^{2, 3}

No que diz respeito aos recursos humanos necessários no armazém, são precisos, no mínimo, 1 farmacêutico, 1 TDT e 1 AO. Tal como foi referido, certos medicamentos necessitam de condições especiais de segurança (estupefacientes e psicotrópicos, hemoderivados e eritropoietinas), podendo apenas ser manuseados pelo farmacêutico. O seu controlo está devidamente legislado (portaria nº 981/98, de 18 de setembro), sendo obrigatório, no caso dos estupefacientes e psicotrópicos, o registo das suas entradas e saídas no livro de registo próprio.^{3, 15}

É de salientar certos mecanismos usados no serviço, de modo a minimizar erros. Os eletrólitos, os quais se encontram no armazém geral, estão na sua forma concentrada, podendo causar efeitos adversos graves/fatais se não forem devidamente diluídos. Como tal, e por razões de segurança, a cada ampola dispensada deve ter atribuída a etiqueta com a inscrição “deve ser diluído”. Medicamentos fotossensíveis devem ser protegidos da luz, sendo que, caso sejam retirados da embalagem original, devem ser envolvidos, por exemplo, em papel de alumínio. O sistema LASA também foi implementado, para que medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhante não fossem dispensados indevidamente ao utente. Consiste numa etiqueta que é colocada nas gavetas ou prateleiras que contenham estes medicamentos. Um sistema de cores é utilizado para alertar sobre diferentes dosagens, sendo elas o branco, para a menor dosagem, seguido do azul, verde e, por fim, o vermelho, para a dosagem maior.¹⁹

3.4. Devolução de medicamentos aos SF

Todos os dias são devolvidos sacos repletos de medicação aos SF, sendo que é necessário estabelecer o circuito de recolha e determinar os procedimentos adequados para a mesma. Deste modo estabeleceu-se responsabilidades, para determinados colaboradores do hospital, sendo eles o enfermeiro, o TDT e o farmacêutico. O primeiro é responsável por verificar a validade dos medicamentos existentes nos *stocks* de recurso (exceto Pyxis), bem como proceder à sua devolução, se a medicação não for administrada ao paciente (alteração da prescrição, óbito), sendo que em caso de transferência este deve garantir que a medicação acompanha o utente. O TDT deve rececionar a medicação devolvida, tendo em atenção aspetos como o estado de conservação, validade, rotulagem. É da responsabilidade do farmacêutico tratar da receção de medicamentos especiais, sendo eles os estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, derivados do plasma e medicamentos de ensaios clínicos.³

4. Sistemas de distribuição de medicamentos

O decreto-lei nº 206/2000, de 1 de setembro, vem revogar o decreto-lei nº 29/97, de 23 de janeiro, que implementa que *“as farmácias hospitalares e outros estabelecimentos e serviços de saúde, públicos ou privados, possam, em circunstâncias excepcionais, disponibilizar medicamentos visando garantir ao utente o normal acesso ao medicamento”*. Deste modo, pretende-se melhorar a qualidade na prestação de cuidados de saúde e a comodidade para o utente.²⁰

4.1. Dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório

A dispensa em regime de ambulatório permite inúmeras vantagens para os utentes e para o hospital, nomeadamente, redução dos custos inerentes ao internamento, redução dos riscos associados ao internamento (tal como, infeções nosocomiais) e a possibilidade de o doente continuar o tratamento em casa. Para além disso, permite um maior controlo e monitorização de terapêuticas específicas, especialmente aquelas cujas janelas terapêuticas são muito estreitas, garantindo não só a monitorização de efeitos secundários, como a adesão ao tratamento, particularmente pelo facto de a participação no hospital ser a 100%, permitindo o acesso a medicamentos caros. É de referir que este tipo de dispensa tem que ser suportada, no mínimo, por um farmacêutico, sendo que no CHTMAD apenas as farmacêuticas têm este dever.^{2, 21}

A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório é regulamentada por diversas leis, destinadas a normalizar o processo no meio hospitalar, nomeadamente, determinar quais os medicamentos que podem ser aviados por esta via e o número limite que pode ser dispensado a cada utente. Alguns destes medicamentos podem ser adquiridos em qualquer farmácia comunitária, sendo que a venda destes em regime de ambulatório hospitalar é regida por decretos-lei os quais restringem a sua dispensa a casos particulares (decreto-lei nº44 204/1992, de 2 de fevereiro e decreto-lei nº206/2000, de 1 de setembro). Contudo, há alguns que são de dispensa exclusiva em Farmácia Hospitalar, sendo os utentes isentos.²⁰⁻²³

O despacho nº 13382/2012, de 4 de outubro, “*determina que a prescrição de medicamentos, para dispensa em regime de ambulatório pelas farmácias hospitalares, é obrigatoriamente realizada através de sistemas de prescrição eletrónica*”, sendo que deve seguir o modelo materializado, com vinheta médica. Antes de ser dispensado qualquer tipo de medicamento, a prescrição tem que ser validada pelo farmacêutico. Neste caso, é verificada a identificação do doente, do médico e da instituição, o suporte legal relacionado com a prescrição, a data de prescrição e o correto preenchimento da receita (por exemplo, se esta se encontra legível e devidamente assinada pelo médico). Adicionalmente, é avaliado o perfil farmacoterapêutico, verificando-se toda a medicação tomada pelo utente, tendo especial atenção às mudanças de dose ou do medicamento, e interações medicamentosas possíveis. É de extrema importância proceder ao ensino do paciente, nomeadamente informar quanto à via de administração, posologia, horários das tomas e possíveis efeitos secundários e interações. Ainda, é necessário alertar quando existem condições especiais de conservação, particularmente quando são medicamentos

de frio, os quais devem mesmo ser dispensados acompanhados de um termoacumulador. Em determinados casos, é vantajoso suplementar a informação oral com informação escrita, de modo a garantir a total compreensão do utente.^{3, 21, 22, 24}

Segundo os aspetos legais, dispensa-se a quantidade necessária até à próxima consulta, isto se não ultrapassar os 60 dias, salvo algumas exceções as quais devem ser devidamente autorizadas pelo conselho de administração (anexo b). É preciso ter em atenção algumas particularidades advindas da dispensa em ambulatório, especialmente quando o medicamento é entregue a outra pessoa que não o doente. Neste caso, é necessário registar a identificação do recetor, que pode ser familiar ou não (exemplo, bombeiro, taxista), na receita e no suporte informático (GHAF). Nos casos específicos dos medicamentos biológicos e medicamentos cedidos para o tratamento pós-operatório, no caso de cirurgias de ambulatório, devem ser registados o lote e a validade dos medicamentos dispensados (Decreto-Lei n.º 13/2009, de 12 de janeiro).^{3, 21, 22, 24, 25}

Em determinados casos, é possível que não seja possível a dispensa de toda a medicação, por exemplo, em casos de rutura de *stock*, sendo que deve ficar registada a quantidade em falta e o procedimento a tomar para que a medicação seja entregue ao doente, mais tarde (tal como, correio, bombeiros).³

No fim, é realizado o tratamento administrativo, sendo debitados os medicamentos no *stock* e enviada a informação relativa à faturação e contabilística. As receitas são posteriormente arquivadas, por patologia e ordem alfabética.^{3, 24}

4.2. Distribuição a doentes internados

A distribuição dos medicamentos a doentes internados é, como era de esperar, uma das tarefas mais importantes dos serviços farmacêuticos, sendo da responsabilidade do farmacêutico proceder à validação da prescrição médica. Com o intuito de monitorizar a terapêutica do paciente, deve proceder-se a um registo da medicação que cada um recebe, enquanto se encontra internado e aquela que é aviada pela via de ambulatório. Tudo isto acontece informaticamente, recorrendo-se ao sistema informático do CHTMAD, o GHAF, onde informações como diagnóstico, existência de doenças crónicas e alergias, devem estar mencionadas.²

A dispensa do medicamento só pode ser realizada na presença de uma prescrição médica, devidamente preenchida, onde constem as informações relativas ao paciente (identificação, o que inclui nome e número de processo), ao tratamento (designação do

medicamento por denominação comum internacional – DCI, dose, forma farmacêutica e via de administração), médico (identificação) e, por fim, data da prescrição.²

4.2.1. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

O sistema de distribuição em dose unitária torna-se uma via de dispensa do medicamento de extrema importância, nomeadamente quanto às vantagens que traz. Com esta via conseguimos aumentar a segurança relativa ao medicamento, permitindo-nos conhecer o perfil farmacoterapêutico do utente, diminuindo, assim, riscos associados a interações e, também, racionalizar de uma melhor forma a terapêutica. Tudo isto vai possibilitar uma maior dedicação aos cuidados ao utente, por parte do enfermeiro, pois vai perder menos tempo nos aspetos relacionados com a gestão do medicamento, tendo ainda um papel na redução dos custos e desperdícios.²

Neste tipo de sistema, é enviada medicação, todos os dias, para um período de 24h, sendo que nos casos em que isso não seja possível (feriados e fins-de-semana), a medicação é enviada para 48h/72h. É de referir que a medicação que exija mais controlo, tal como benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos, não pode ser dispensada por esta via. A prescrição médica é feita em suporte papel ou *on-line*, tendo que passar primeiro pelo farmacêutico, o qual tem a obrigação de validar a medicação, tendo em atenção todos os parâmetros descritos anteriormente. No caso de o farmacêutico detetar uma não conformidade na prescrição, deve alertar o médico, quer via telefone ou via GHAF, de modo a que este reveja as suas opções. Posteriormente, a informação é enviada para o Kardex®, sendo que o TDT faz a distribuição, introduzindo a medicação na gaveta, específica por cada doente. Aquela que não seja possível colocar na gaveta, devido à sua dimensão, é enviada separadamente, com a identificação do paciente. O mesmo se passa com os medicamentos de frio, que têm mais uma particularidade, pois são retirados do frio apenas na hora de entrega, acompanhados de uma etiqueta de aviso, para esse propósito. O AO vai proceder ao transporte das malas, devidamente fechadas, por segurança, e identificadas por serviço, e cama.^{2,3}

Caso sejam detetadas faltas no Kardex® é emitido um mapa de incidência, onde consta a medicação em falta que deve ser dispensada pelo TDT. Se, pelo contrário, o medicamento não esteja disponível na unidade, é enviado, na gaveta, um Alerta da Farmácia. A prescrição pode sofrer alterações durante o dia, quer seja por mudança de dose, cessação de alguma terapêutica, alta médica ou até mesmo mudança de cama. Cabe

ao farmacêutico alertar os TDTs sobre o acontecido e enviar as alterações para o Kardex®.³

Mensalmente, a medicação que vai para os serviços é alvo de uma conferência conjunta da medicação, que envolve um farmacêutico e um elemento da enfermagem. A conferência trata-se de uma amostragem, e tem o intuito de garantir a qualidade do serviço, sendo registada no Registo Mensal de Conferência.³

Todos os dias medicação é devolvida ao serviço, sendo que é necessária a sua verificação, tendo em conta o seu estado de conservação e validade e a sua revertência, que tanto pode ser feita por doente ou diretamente para o serviço.³

4.2.2. Distribuição por reposição de *stocks*

Este tipo de distribuição abrange a reposição de *stocks* nivelados e tradicional, os quais são definidos quer pelos farmacêuticos, como pelos médicos e enfermeiros das unidades e serviços correspondentes. Quer a periodicidade em que é repostos o *stock*, quer a quantidade necessária, são parâmetros que estão pré-definidos, consoante as necessidades de cada serviço, sendo que é possível receber pedidos extra. Este tipo de distribuição assegura cada serviço, nos casos em que seja necessária medicação suplementar para um paciente já internado, urgências, ou caso hajam novos pacientes no serviço.^{2,3}

A distribuição por reposição de *stocks* tradicional/clássica é um tipo de distribuição que está a cair em desuso, sendo gradualmente substituído pelo modelo nivelado, o qual está associado ao sistema Pyxis Medsation 3500®, ou apenas Pyxis. No entanto, o primeiro sistema ainda é muito utilizado pelo CHTMAD, nomeadamente para serviços que não disponham de Pyxis, ou nos casos de produtos farmacêuticos de grande volume, os quais não são destinados para o Pyxis em questão. Neste caso, o pedido é enviado sob a forma de Nota de Encomenda, sendo rececionado pelo farmacêutico ou pelo TDT, sendo que é este último que procede à preparação do pedido. O AT procede, posteriormente, à atualização informática do *stock*, sendo este passo de relativa importância.^{2,3}

Tal como foi referido, o sistema Pyxis está a ser cada vez mais implementado. Este consiste num armário computadorizado, que permite uma maior segurança e eficácia na dispensa da medicação, assim como um maior controlo dos *stocks*. São impostos um limite mínimo e um máximo para cada gaveta, de acordo com as necessidades do serviço, sendo que o Pyxis avisa quando esses mínimos são ultrapassados, sendo necessário proceder à sua reposição. Os *stocks* são analisados pelo farmacêutico, o qual,

posteriormente, vai preparar a medicação e proceder à sua reposição, seguindo a lógica metodológica “first in first out” e “first expire first out”. O Pyxis está acoplado de um sistema de segurança, para que apenas colaboradores autorizados possam aceder à medicação, sendo então protegido por um número de utilizador e palavra-passe ou impressão digital.³

4.3. Distribuição individualizada (Medicamentos Sujeitos a Legislação Restritiva)

Neste tipo de distribuição estão incluídos todos aqueles medicamentos que estão sujeitos a legislação específica, sendo eles Estupefacientes, Psicotrópicos, Benzodiazepinas, Hemoderivados, Estimulantes de Eritropoiese, Antibióticos e Medicamentos Extra-formulário. Conforme a medicação, é usado um modelo de prescrição/distribuição específico, sendo a responsabilidade do farmacêutico validar o mesmo, procedendo, depois, à sua preparação e dispensa por doente. Posteriormente é necessário proceder ao débito, atualizando os *stocks* informaticamente, no sistema GHAF, havendo regras específicas, dependendo do produto farmacêutico, e da situação do doente (internado, não internado ou regime de ambulatório).³

4.3.1. Eritropoietinas

O despacho nº22569/08, de 22 de agosto (atualização do despacho nº9825/98, de 13 de maio) veio regulamentar o acesso às eritropoietinas, referindo “*que todos os insuficientes renais crónicos em diálise beneficiários do Serviço Nacional de Saúde, independentemente de efetuarem tratamento em unidades hospitalares ou centros de diálise extra-hospitalares, têm acesso gratuito à metoxi polietilenoglicol-epoetina beta, darbepoetina alfa, epoetina alfa e epoetina beta*” dando também acesso àqueles que estejam em fase pré-dialítica.^{26, 27}

Nos SF do CHTMAD, a dispensa de eritropoietinas é feita diariamente, sendo que à sexta prepara-se, também, a medicação para o dia seguinte. É entregue ao farmacêutico, pelo AO, a requisição referente às eritropoietinas, a qual contém o nome, nº do processo, medicamento e respetiva dosagem.

4.3.2. Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas

Como seria de esperar, devido à elevada dependência que estes medicamentos podem gerar, estes estão devidamente regulamentados quanto à sua dispensa. O decreto-lei nº15/93, de 22 de janeiro (alterado pela lei nº78/2014, de 11 de novembro) pronuncia-se quanto ao tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, contendo uma lista dos mesmos.^{28, 29}

A dispensa destes medicamentos, segundo a portaria nº 981/98, de 8 de junho, exige que a requisição venha sob a forma de um modelo específico (anexo c), o qual pode ser adquirido através da Imprensa Nacional – Casa da Moeda. Este modelo de requisição é utilizado quer para os serviços do hospital, quer para transferências para outras unidades hospitalares. Neste último caso, os estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, são confinados numa caixa lacrada, dirigida à Diretora Técnica dos SF da unidade hospitalar respetiva. É de referir que no caso dos serviços que tiverem no sistema Pyxis um *stock* fixo de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, é dispensada a utilização do anexo c.^{3, 15}

4.3.3. Hemoderivados

Os hemoderivados (exemplo, albumina, imunoglobulina humana) devido às características inerentes à sua origem e modo de administração, nomeadamente no que diz respeito às doenças infecciosas transmitidas pelo sangue, estão reguladas pelo despacho conjunto nº1051/2000. Este refere-se essencialmente quanto à metodologia da sua dispensa para os diversos serviços do hospital, que só pode ser efetuada na presença de um formulário de requisição específico (anexo d), devidamente preenchido e justificado. O farmacêutico, ao dispensar o fármaco, deve preencher o formulário com o nome do produto, quantidade, lote, laboratório e nº de certificado de autorização de utilização de lotes (CAUL). O CAUL é um número que garante que o lote respetivo foi submetido a estudos de lote pelo Infarmed, sendo comprovada a sua qualidade e segurança, e a sua conformidade com o descrito e aprovado pelo processo de AIM.^{30, 31}

O AO é o responsável por levar os medicamentos para o respetivo serviço e entregar a um elemento da enfermagem, o qual deve conferir a requisição e assinar a folha de requisição. Sendo que uma das vias, a “via farmácia”, é restituída aos SF, para posterior arquivação, durante, pelo menos, 50 anos. De modo a diminuir erros de registo, o CHTMAD dispõe de uma folha de “Registo de Distribuição de Hemoderivados”, onde coloca as informações devidas da dispensa do fármaco. (anexo e)

É de referir que a sua aquisição só pode ser feita através de concursos centralizados, tal como está referido no despacho nº28356/2008, de 13 de outubro (que veio revogar o despacho do ministro da saúde nº 5/95, de 25 de janeiro).^{32, 33}

5. Erros de Medicação

De modo a melhorar cada vez mais os serviços prestados pelo CHTMAD, este dispõe de uma capa destinada ao registo dos erros de medicação. O erro de medicação é qualquer

ocorrência evitável, a qual tem potencial de prejudicar o utente. Esta prática de arquivo torna-se muito importante, pois vai alertar o colaborador, quer ele seja o médico prescriptor, o enfermeiro, ou até mesmo o farmacêutico, do erro cometido, podendo servir como nota de atenção para evitar cometer o mesmo num futuro, não tendo um ponto de vista punitivo, mas sim instrutivo.^{3,33}

Os erros são classificados em três tipos, sendo eles: A (quando as circunstâncias poderiam causar o erro), B (quando o erro acontece, porém, a medicação não chega a ser dispensada ao utente) e, por fim, C (quando o erro afeta o doente). Normalmente os erros são derivados ao incorreto preenchimento da prescrição médica, nomeadamente erros de dosagem, falta de data, contraindicações, entre outras situações, que podem, por exemplo incluir, erros na validação da prescrição, falha no armazenamento, ou até mesmo na preparação/dispensa (exemplo, erros de rotulagem).^{3,30}

É da responsabilidade do profissional de saúde que deteta o erro, de proceder ao registo (anexo f) e notificação do mesmo. Sendo que, nos casos em que o erro seja do tipo C, o médico responsável, ou na sua ausência, o médico do serviço de urgência, tem a obrigação de proceder a uma análise imediata do utente. É enviado para o Gestor de Erro de Medicação (GEM), o registo do erro e a sua respetiva avaliação, sendo que este procede à análise, registando-o na base de dados. Existe uma capa nos SF, destinada ao registo dos erros. Esta está organizada por meses e por ano, sendo que existe por cada mês, uma avaliação sob a forma de gráficos, sobre a quantificação do erro. Como seria de esperar, no fim de cada ano procede-se a uma análise geral, em que se distinguem os erros cometidos com medicamentos hemoderivados e com medicação geral.^{3,33}

6. Pedido de informação

Os SF de um hospital, para além de transmitirem informação sobre os medicamentos e produtos farmacêuticos aos doentes, também devem transmiti-la a outros profissionais de saúde.²

Os outros profissionais de saúde do hospital que pretendam obter informação sobre um medicamento por parte dos SF devem emitir um pedido de informação, telefonicamente, pessoalmente, ou por escrito. O pedido de informação deve ficar registado no modelo de pedido de informação, e um farmacêutico deve analisar o pedido, para verificar se é novo ou se já existe informação na base de dados. No caso de se tratar de um pedido novo, o farmacêutico deve efetuar uma pesquisa bibliográfica, utilizando bases de dados, livros e fontes de informação farmacêutica, nomeadamente, bulas,

monografias e resumos das características do medicamento. Com base na pesquisa bibliográfica, o farmacêutico elabora uma resposta utilizando o modelo de pedido de informação, onde também devem ficar registadas as fontes utilizadas. Todas as informações obtidas através da pesquisa devem ser guardadas em base de dados no registo de informações enviadas.³

A informação recolhida pelos SF pode ser útil para divulgar de forma ativa aos restantes serviços do hospital ou aos doentes. Para tal, os SF devem recolher a informação que considerem relevante para divulgar. Esta informação pode ser transmitida através de notas informativas aos outros serviços, através de papel, correio eletrónico ou via intranet, ou, através da realização de seminários. Os doentes podem ter acesso à informação através de folhetos informativos. Para transmitir a informação de forma objetiva e resumida, tendo em conta o público-alvo, esta deve passar por uma análise e filtração por parte dos SF antes de ser divulgada.^{2,3}

7. Ensaios Clínicos

Um ensaio clínico define-se como sendo qualquer investigação que se destine a descobrir efeitos clínicos, identificar os possíveis efeitos indesejáveis, analisar a sua farmacocinética e farmacodinâmica e correspondente segurança e eficácia. Para um ensaio clínico decorrer há certos aspetos que tem que possuir, nomeadamente no que diz respeito aos recursos humanos. Como tal, tem que haver sempre o participante, o investigador (aquele que irá conduzir o estudo em todos os aspetos científicos), o promotor (aquele que é responsável pela conceção, realização, gestão e financiamento) e, por fim, o monitor (é a ponte entre o investigador e o promotor, sendo dotado do conhecimento científico/clínico necessário).³

A lei nº 21/2014 regula a investigação clínica, sendo o papel dos SF essencialmente, a *“recepção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha e devolução ou destruição do medicamento”*. Assim, e após a autorização do Conselho de Administração para o início do ensaio, este receciona o medicamento e a informação do promotor. Nesta fase é necessária a verificação da quantidade, nº de lote, prazo de validade, acondicionamento e nº de randomização. Caso seja identificado algum erro, este é registado na Ficha de Ensaio Clínico e comunicado ao monitor. Durante a dispensa do medicamento, é necessário o preenchimento do modelo de registo de ensaio/modelo do promotor, ficando registado o nº do centro de investigação, nome do investigador, iniciais do doente, identificação do

medicamento e outras informações. O medicamento que não for administrado é recolhido pelo farmacêutico, assim como as embalagens vazias, registrando a sua devolução.^{2, 3, 34}

O decreto-lei nº 102/2007, de 2 de abril, por sua vez, estabelece os princípios e diretrizes de boas práticas clínicas nos ensaios clínicos.³⁵

8. Farmacovigilância

A farmacovigilância tem como intuito a detecção, avaliação e prevenção das reações adversas dos medicamentos (RAM), procurando minorar os riscos da sua utilização. Sendo que, em 1992, foi criado o Sistema Nacional de Farmacovigilância, coordenado pelo Infarmed. Este monitoriza a segurança dos medicamentos com AIM, avaliando os potenciais problemas relativos às RAM e implementando medidas, sempre que seja indispensável.^{3, 36, 37}

Todos os profissionais de saúde que detetarem as RAM, devem comunicá-la ao médico de serviço. Esta deve ficar registada no processo clínico do paciente. Sendo que, o profissional de saúde (médico, enfermeiro ou farmacêutico) tem o dever de notificar o Infarmed da mesma e enviar uma cópia para os SF do hospital. Proceder-se à análise técnico-científica pelo Infarmed, que deve comunicar o resultado à CFT do hospital, a qual é responsável por proceder à divulgação da informação a todos os serviços, com esclarecimento sobre ações futuras.³

Para facilitar o processo de informação das RAM, o Infarmed criou uma aplicação, a qual designou “Portal RAM”, a qual permite a colaboração de todos os intervenientes, incluindo os utentes. Isto permite criar uma base de dados, contribuindo para o que se chama de ensaio clínico de fase IV. As RAM são classificadas como possíveis (nos casos em que a reação não esteja descrita no RCM), prováveis (caso esteja descrita) e graves (caso coloque o paciente em risco, prolongue/cause a sua hospitalização ou resulte em incapacidade persistente ou significativa, ou malformação).^{3, 38}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio curricular é essencial para colmatar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso. A nosso ver, uma experiência prática no âmbito da Farmácia Hospitalar torna-se particularmente relevante, sobretudo pelo facto de esta ser uma área que não é muito explorada durante o curso.

O período de estágio realizado nos SF do CHTMAD permitiu-nos obter uma visão geral do funcionamento dos SF de um hospital, não menosprezando nenhuma das fases da cadeia de acontecimentos que permitem que os medicamentos cheguem a todos os doentes do hospital, assim como, a informação necessária para o uso correto do medicamento.



Este estágio revelou-se uma experiência bastante gratificante, onde adquirimos conhecimentos teóricos e práticos úteis para o nosso futuro profissional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, epe- Instituição. Acessível em: chtmad.com [acedido em: 25 de julho de 2017]
2. INFARMED: Manual da Farmácia Hospitalar (2005). Acessível em: infarmed.pt [acedido em 1 de Agosto de 2017]
3. Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro E. Manual de Qualidade dos Serviços Farmacêuticos
4. Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro E, Unidade de Vila Real. Manual de Procedimentos Citostáticos
5. INFARMED: Portaria nº594/2004, de 2 de Junho- Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Acessível: infarmed.pt [acedido em: 7 de agosto de 2017]
6. (2017) SFdCHdT-o-MeADe. Ficha de Preparação de medicamentos manipulados- Suspensão Oral para tratamento da mucosite
7. INFARMED: Portaria nº42/92, de 23 de Janeiro- Guia para o bom fabrico de medicamentos. Acessível em: infarmed.pt [acedido a 7 de agosto de 2017]
8. BBRAUN: Nutrição parentérica. Acessível: bbraun.pt [acedido em 7 de agosto de 2017]
9. Ordem dos Farmacêuticos: Manual de Preparação de citotóxicos (2013). Acessível em: ordemfarmaceuticos.pt [acedido a 7 de agosto de 2017]
10. CHTMAD, epe- Regulamento da Comissão de Farmácia e Terapêutica do CHTMAD. Acesível em chtmad.pt [acedido a 9 de agosto de 2017]
11. Infarmed: Despacho nº13885/2004, de 25 de Junho- Formulário Hospitalar Nacional dos Medicamentos-Obrigtoriedade de utilização. Acessível em: infarmed.pt [acedido a 7 de agosto de 2017]
12. Infarmed: Avaliação Terapêutica e Económica. Acessível em: infarmed.pt [acedido em 7 de Agosto de 2017]
13. DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO- Portaria nº195-A/2015. Acessível em: dre.pt [acedido em 7 de agosto de 2017]
14. Infarmed: Decreto de lei nº95/2015 , de 1 de Junho- Procede à criação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde. Acessível em infarmed.pt [acedido a 7 de agosto de 2017]
15. Infarmed: Portaria nº981/98, de 8 de Junho- Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos. Acessível em: infarmed.pt [acedido a 7 de agosto de 2017]
16. Infarmed: Autorização de comercialização (AUE, AUE de lote e SAR). Acessível em: infarmed.pt [acedido a 7 de agosto de 2017]
17. Infarmed: Decreto de Lei nº20/2013, de 14 de Fevereiro. Acessível em: infarmed.pt [acedido em 7 de agosto de 2017]
18. Diário da República Eletrónico: Portaria nº53/71- Aprova o Regulamento Geral de Segurança e Higiene do Trabalho nos Estabelecimentos Industriais. Acessível em: dre.pt [acedido em 7 de agosto de 2017]
19. Serviço Nacional de Saúde- Norma nº020/2014 de 30/12/2014 atualiazada a 14/12/2015 - Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhante Acessível em: dgs.pt [acedido a 8 de agosto de 2017]
20. Infarmed: Decreto de Lei nº206/2000, de 1 de Setembro- Dispensa de Medicamentos pela Farmácia Hospitalar por razões objectivas. Acessível em infarmed.pt [acedido em 8 de agosto de 2017]

21. Infarmed: Circular Normativa Nº01/CD/2012- Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar
22. Administração Central do Sistema de Saúde- Circular Normativa Conjunta Nº03: Prescrição de Medicamentos para dispensa em regime de ambulatório pelas farmácias hospitalares-Requisitos funcionais de informação de monitorização. Acessível em: www2.acss.min-saude.pt [acedido em 8 de agosto de 2017]
23. Infarmed: Decreto de Lei nº 44 204 , de 2 de fevereiro de 1962- Regulamento Geral da Farmácia Hospitalar Acessível em infarmed.pt [acedido em 8 de agosto de 2017]
24. Infarmed: Despacho nº13382/2012, de 4 de outubro. Acessível em: infarmed.pt [acedido a 8 de agosto de 2017]
25. Infarmed: Decreto de Lei nº13/2009, de 12 de janeiro. Acessível em: infarmed.pt [acedido a 7 de agosto de 2017]
26. Infarmed: Despacho nº 22569/2008, de 22 de agosto. Acessível em: infarmed.pt [acedido a 8 de agosto de 2017]
27. Gestão Integrada da Doença: Despacho nº10/96, de 16 de maio de 1996- Acesso à hormona eritropoietina, para os doentes insuficientes renais crónicos (IRC). Acessível em: gid.min-saude.pt [acedido em 8 de agosto de 2017]
28. Infarmed: Decreto de Lei nº 15/93, de 22 de janeiro- Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. Acessível em: infarmed.pt [acedido em 8 de agosto de 2017]
29. Infarmed: Lei nº 77/2014, de 11 de novembro. Acessível em:infarmed.pt [acedido a 8 de agosto de 2017]
30. Serviço Nacional de Saúde- Despacho Conjunto nº1051/2000. Acessível em: sg.min-saude.pt [acedido em 8 de agosto de 2017]
31. Infarmed: Autorização de Utilização de Lote. Acessível em: infarmed.pt [acedido em 8 de agosto de 2017]
32. Infarmed: Despacho do Ministro da Saúde nº5/95, de 25 de janeiro. Acessível em: infarmed.pt [acedido em 8 de agosto de 2017]
33. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD UdVR. Erros de Medicação. Acessível em: infarmed.pt [acedido a 8 de agosto de 2017]
34. Infarmed: Lei nº21/2014 , de 16 de abril - Aprova a lei da investigação científica. Acessível em: infarmed.pt [acedido a 15 de agosto de 2017]
35. Infarmed: Decreto de Lei nº102/2007, de 2 de abril. Acessível em: infarmed.pt [acedido a 15 de agosto de 2017]
36. Infarmed: Sistema Nacional de Farmacovigilância. Acessível em: infarmed.pt [acedido em 21 de agosto de 2017]
37. PÚBLICOS: Decreto de lei 242/2002. Acessível em:publicos.pt [acedido em 21 de agosto de 2017]
38. (2012) I. Circular Informativa Nº162/CD/8.1.6-Portal Ram- Notificação online de suspeitas de reacções adversas a medicamentos por profissionais de saúde e utentes.

Anexo a: Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

		CENTRO HOSPITALAR TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, EPE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS			
Medicamento:		Teor em substância activa:			
Forma farmacêutica:		Quantidade a preparar:			
Manipulado nº:		Posologia:			
Serviço:		Data de preparação:			
Matérias primas	Lote	Validade	Origem/ Laboratório	Quantidade calculada	Quantidade pesada/ medida
Preparação					Rubrica do operador
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
Aparelhagem usada:			Tipo de embalagem:		
			Capacidade do recipiente:		
			Origem:		
Condições de conservação:		Conservar no frigorífico (2°C – 8°C)		Prazo de utilização:	
		Conservar a T ambiente (15°C – 25°C)			
		Conservar em local fresco, ao abrigo da luz			

Rotulagem (Anexar a esta ficha uma cópia, datada e rubricada, do rótulo da embalagem dispensada)

Referência bibliográfica:

	GARANTIA DE QUALIDADE	Farmacêutico(a)
PARÂMETROS	Confirmação da ident. Dos comp. Nec. p/prep.	
	Confirmação do lote e p. val fabricante	
	Confirmação do nº Comp. Nec p/vol. Prep.	
	Confirmação da pulverização em almofariz	
	Confirmação dos volumes de componentes	
	Confirmação do volume final	
	Confirmação da embalagem final	

	GARANTIA DE QUALIDADE	Farmacêutico(a)
PARÂMETROS	Confirmação do rótulo:	
	Ident. Preparação/concentração	
	Quantidade nominal	
	Data de preparação/lote	
	Nome do doente	
	Agitar antes de usar	
	Conservar no frigorífico	
P. Validade		

RG.01.PR.03.03

 Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE

CHTMAD

Anexo b: Lista de medicamentos dispensados em regime de ambulatório e respetivos prazos máximos de fornecimento autorizados

Lista de medicamentos fornecidos em regime de ambulatório e respetivos prazos máximos de fornecimento autorizados

Medicamento	Prazo de fornecimento
Abiraterona 250mg	1 mês
Ac.micofenólico 180mg/360mg	2 meses
Acido fólico 5mg comp	3 meses
Acido fólico 15mg	Por ciclo
Adalimumab 40mg caneta	2 meses
Adefovir	2 meses
Alfacalcidol 0,5µg/1µg	3 meses
Amlodipina 5mg/10mg	3 meses
Anagrelide 0,5mg	2 meses
Anastrozol 1mg	3 meses
Anastrozole 1mg	3 meses
Aprepitant 80mg	Por ciclo
Atazanavir 300mg	1 mês
Atenolol 50mg/100mg	3 meses
Baclofeno 25mg	2 meses
Bicalutamida 50mg/150mg	3 meses
Bosentano 62,5mg/125mg	2 meses
Bussulfano 2mg	3 meses
Calcitriol 0.25µg	3 meses
Capecitabina 150mg/500mg	Por ciclo - 1 mês
Captopril 25mg/50mg	3 meses
Carbonato de cálcio 500mg/1g	3 meses
Carvedilol 6,25mg/25mg	3 meses
Ciclofosfamida 50mg	3 meses
Ciclosporina 25mg/50mg/100mg	2 meses
Cinacalcet 30mg/60mg/90mg	2 meses
Ciproterona 20 µg + etinilestradiol 35µg comp	6 meses
Ciproterona 50mg/100mg	3 meses
Clonidina 0.150mg	3 meses
Clorambucil 2mg	3 meses
Complexo B	3 meses
Dapsona 100mg	1 mês
Darbepoietina alfa 10/20/30/40/50/60/80/100/150 µg	Por ciclo - 2 meses
Darunavir 600mg comp	1 mês
Dasatinib 50mg/100mg	Por ciclo - 1 mês
Deferiprona 500mg	1 mês
Deferroxamina 500mg/2mL	1 mês
Desferrasirox 125mg/250mg/500mg	1 mês
Desogestodeno 150 µg + etinilestradiol 20µg comp	6 meses
Desogestodeno 150 µg + etinilestradiol 30µg comp	6 meses
Desogestrel 75µg comp	6 meses
Dieta completa normalizada polimérica pediátrica 500mL	1 mês (Pediatria)
Dieta modular glucídica pó	1 mês (Pediatria)
Diltiazem 60mg/90mg/120mg/180mg	3 meses
Dispositivo intra-uterino cobre	
Efavirenze 600mg comp comp	1 mês

Emtricitabina 200mg + Tenofovir Disoproxil 300mg caps/comp	1 mês
Emtricitabina 200mg caps caps	1 mês
Enalapril 20mg	3 meses
Enalapril 5mg/20mg	3 meses
Entecavir 0.5mg / 1mg comp	2 meses
Eritropoietina 500/2000/3000/4000/5000/6000/10000 UI	2 meses
Eritropoietina 5000UI/10000UI/30000UI	Por ciclo - 2 meses
Erlotinib 100mg/150mg	1 mês
Etanercepto 25mg seringa	Até 2 meses
Etanercepto 50mg seringa/caneta	Até 2 meses
Etonogestrel 68mg implante+aplicador	-
Etoposido 50mg/100mg	Por ciclo-até 3 meses
Felbamato 600mg comp	2 meses
Fingolimod 0,5mg caps	1 mês
Fluconazol 100mg caps	1 mês
Fluconazol 200mg caps	1 mês
Fluconazol 50mg caps	1 mês
Fludarabina 10mg	Por ciclo-2 meses
Fludrocortisona 0.1mg comp	3 meses
Fludrocortisona 0.1mg comp	Até 3 meses (Pediatria)
G-CSF 300µg	Por ciclo-1 mês
Geftinib 250mg	1 mês
Gestodeno 50 µg + etinilestradiol 30µg comp	6 meses
Gestodeno 75 µg + etinilestradiol 20µg comp	6 meses
Gestodeno 75µg + etinilestradiol 30µg comp	6 meses
Glatirâmero 20mg amp	2 meses
Golimumab 50mg	1 tratamento (1 mês)
Hidroxiureia 500mg	3 meses
Hidroxiureia 500mg caps	
Ibuprofeno 200mg/400mg	7 dias
Ibuprofeno 400mg comp	7 dias
Imatinib 100mg/400mg	Por ciclo - 2 meses
Interferon beta-1a 30µg	2 meses
Interferon beta-1a 44µg	2 meses
Interferon beta-1 ^β 44µg/0,5mL-1,5mL cartucho (36MUI)	2 meses
Interferon beta-1b 0,25mg amp	2 meses
Irbesartan 150mg/300mg	3 meses
Isoniazida 300mg comp	3 meses
Lamivudina 100mg comp	1 mês
Lamivudina 100mg comp	2 meses
Lamivudina 150mg + Zidovudina 300mg comp	1 mês
Lamivudina 150mg comp	1 mês
Lapatinib 250mg	Por ciclo
Leite adaptado	3 meses
Leite de transição	3 meses
Lenalidomida 25mg	1 mês
Letrozole 2,5mg	3 meses
Levonorgestrel 150 µg + etinilestradiol 30µg comp	6 meses
Levonorgestrel 50µg + etinilestradiol 30µg comp	6 meses
Levonorgestrel sistema intra-uterino	-

Linezolid 600mg comp	15 dias
Lisinopril 5mg/20mg	3 meses
Lisinopril 5mg/20mg	3 meses
Lomustina 40mg	Por ciclo
Lopinavir + Ritonavir caps/comp	1 mês
Megestrol 160mg	3 meses
Melfalam 2mg	3 meses
Mercaptopurina 50mg	2 meses
Mercaptopurina 50mg	2 meses
Metoprolol 100mg	3 meses
Metoxi-poli(etileno)glicol-epoetina-β 30/50/75/120/150/200/250µg	2 meses
Metoxsaleno 10mg caps	Por ciclo
Micofenolato mofetil 250mg/500mg/IV	2 meses
Micofenolato mofetil 500mg comp	
Miltefusina 50mg caps	1 mês
Minoxidil 5mg	3 meses
Minoxidil 5mg	3 meses
Nevirapina 200mg comp	1 mês
Nifedipina 30mg/60mg	3 meses
Nifedipina CR 30mg/60mg	3 meses
Nilotinib 200mg	1 mês
Ondansetron 8mg comp	Por ciclo - 2 meses
Paracetamol 500mg comp	7 dias
Paricalcitol 1µg/2µg	3 meses
Pegfilgrastim 6mg	Por ciclo - 1 mês
Peginterferon 50µg caneta	2 meses
Peginterferon alfa-2a 180mg/0,5mL	2 meses (Hepatitis B e C)
Peginterferon alfa-2b 100 µg	2 meses
Peginterferon alfa-2b 120 µg	2 meses
Peginterferon alfa-2b 80 µg	2 meses
Pirimetamina 25mg comp	1 mês
Pirimetamina 25mg comp	3 meses (Pediatría)
Posaconazol 40mg/mL frs	1 mês
Prednisolona 5mg/20mg	3 meses
Prednisolona 5mg/20mg	Por ciclo - 3 meses
Procarbazina 50mg	3 meses
Propranolol 10mg/40mg	3 meses
Raltegravir 400mg comp	1 mês
Resina permutadora de íons fase cálcica	2 meses
Ribavirina 200mg caps/comp	2 meses
Riluzol 50mg comp	2 meses
Ritonavir 100mg	1 mês
Sevelamer	2 meses
Sevelamer	2 meses
Sirolimus (Rapamicina) 1mg/2mg	2 meses
Solução oral para tratamento da mucosite	Por ciclo - 2 meses
Sulfato ferroso 525mg comp	3 meses
Tacrolimus 0,5mg/1mg/3mg/5mg	2 meses
Talidomida 50mg	Por ciclo-1 mês
Tamoxifeno 20mg	3 meses

Tamoxifeno 20mg comp	
Temozolomida 5mg/20mg/100mg/250mg	Por ciclo-1 mês
Tenofovir Disoproxil 300mg comp	1 mês
Tenofovir Disoproxil 300mg comp	2 meses (Hepatitis B)
Tizanidina 6mg	2 meses
Tobramicina 300mg/5mL p.inalação	Por ciclo (28 dias)
Topotecano 0,25mg	Por ciclo
Triantina 250mg	2 meses
Ustecinumab 45mg	1 tratamento (3 meses)
Verapamil 120mg/240mg	3 meses
Zidovudina 100mg	1 mês
Zidovudina 300mg caps	1 mês
Zidovudina 50mg/5mL sol.oral	1 mês

Anexo c: Requisição de Estupefacientes, Psicotr3picos e Benzodiazepinas

REQUISIÇÃO DE SUBSTÁNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS 1, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA III-A, Nº _____

ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 18/73, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

Serviços Farmacéuticos do _____

BEMÇO SALA _____

Código _____

Medicamento (DC)	Forma farmacéutica	Dosagem	Código

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

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

Modelo nº 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.)

Anexo d: Requisição de Hemoderivados

Número de série _____ VIAFARMÁCIA

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

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico _____ (Nome legível) N.º Mec. _____ ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente (nome, BI, n.º do processo, n.º de utente do SNS)	Quadro A
--	--	----------

Apoor etiquetas autocolantes, estilográfico ou outro. Enviar estas marcações, com identificação do doente, quando as unidades requisitadas.

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)	
Hemoderivado _____ (Nome, forma farmacêutica, via de administração)	Quadro B
Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____	



REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ (*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____				

(*) Excepcionalmente, o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ser registado e arquivado no serviço de Imunohemoterapia

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

<p>I. Instruções relativas à documentação: A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA e VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos. VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente. VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.</p> <p>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso: a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante. b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>
--

Anexo e: Registo de distribuição de Hemoderivados

	CENTRO HOSPITALAR TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, EPE SERVIÇOS FARMACÉUTICOS	
REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO DE HEMODERIVADOS		

Unidade: _____ Ano: _____

Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Lote: Quant:	Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Lote: Quant:
Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Lote: Quant:	Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Lote: Quant:
Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Lote: Quant:	Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Lote: Quant:
Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Lote: Quant:	Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Lote: Quant:
Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Lote: Quant:	Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Lote: Quant:
Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Lote: Quant:	Nº Nome: Serviço: Data: Hora: Hemod: Lote: Quant:

RG.02.PR.07.01
Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE

CHTMAD

Anexo f: Registo de erros de medicação



REGISTO DE ERROS DE MEDICAÇÃO

(apenas para tratamento administrativo, não colocar no processo do doente)

Vinheta Identificativa do Doente

Data notificação _/ _/ _

Data da ocorrência _/ _/ _

Quem notifica: Enfermeiro
 Farmacêutico
 Médico
 Outro

Tipo de Evento

- 1 - Prescrição:**
- | | | |
|--|---|--|
| a) <input type="checkbox"/> Dose/frequência inapropriada | e) <input type="checkbox"/> Contra indicação | i) <input type="checkbox"/> Falta de justificação clínica/Extra-formulário |
| b) <input type="checkbox"/> Duplicação | f) <input type="checkbox"/> Doente errado | j) <input type="checkbox"/> Nomenclatura/abreviatura incorrectas |
| c) <input type="checkbox"/> Ilegível | g) <input type="checkbox"/> Falta de data | l) <input type="checkbox"/> Omissão dose/via/frequência de administração |
| d) <input type="checkbox"/> Medicamento inapropriado | h) <input type="checkbox"/> Prescrição verbal não registada | m) <input type="checkbox"/> Outra |
- 2 - Transcrição/Validação:**
- | | | |
|--|--|--|
| a) <input type="checkbox"/> Dose errada | e) <input type="checkbox"/> Doente errado | i) <input type="checkbox"/> Registo no processo errado |
| b) <input type="checkbox"/> Frequência errada | f) <input type="checkbox"/> Duração errada | j) <input type="checkbox"/> Outra |
| c) <input type="checkbox"/> Horário errado | g) <input type="checkbox"/> Prescrição verbal mal compreendida | |
| d) <input type="checkbox"/> Medicamento errado | h) <input type="checkbox"/> Prescrição não transcrita | |
- 3 - Preparação/Dispensa:**
- | | | |
|---|---|---|
| a) <input type="checkbox"/> Medicamento errado | d) <input type="checkbox"/> Atraso na entrega | g) <input type="checkbox"/> Frequência errada |
| b) <input type="checkbox"/> Quantidade errada | e) <input type="checkbox"/> Dose errada | h) <input type="checkbox"/> Prescrição não recepcionada atempadamente |
| c) <input type="checkbox"/> Rotulagem inadequada/ilegível | f) <input type="checkbox"/> Horário errado | i) <input type="checkbox"/> Outra |
- 4 - Conservação/preparação/administração:**
- | | | |
|---|--|---|
| a) <input type="checkbox"/> Doente errado | e) <input type="checkbox"/> Dose errada | i) <input type="checkbox"/> Auto medicação |
| b) <input type="checkbox"/> Incompatibilidade de fármacos | f) <input type="checkbox"/> Horário errado | j) <input type="checkbox"/> Armazenamento incorrecto (frigorífico, luz) |
| c) <input type="checkbox"/> Medicamento adulterado | g) <input type="checkbox"/> Medicamento errado | l) <input type="checkbox"/> Omissão |
| d) <input type="checkbox"/> Preparação incorrecta | h) <input type="checkbox"/> Via errada | m) <input type="checkbox"/> Outra |

Informação adicional: _____

Identificação do Evento

Tipo de erro	Resultado
A	Circunstâncias que poderiam causar erro
B	Ocorreu um erro mas a medicação não chegou ao doente
C	Ocorreu um erro que chegou ao doente

ERROS DO TIPO C OBRIGAM A IMEDIATA AVALIAÇÃO CLÍNICA DO DOENTE



**RELATÓRIO
DE ESTÁGIO
2016-17**