



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

LMPQF – Sucursal do Porto

Ana Margarida Casanova Malta

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

Maio de 2018 a outubro de 2018

Ana Margarida Casanova Malta

Orientador: Dr. Paulo Cruz

Tutora FFUP: Prof.^a Dr.^a Helena Vasconcelos

Setembro de 2019

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria e não foi utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

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

Assinatura: _____

Agradecimentos

Ao Dr. Paulo Cruz que me recebeu com simpatia e disponibilidade.

À toda a equipa da farmácia pelos ensinamentos, companheirismo e auxílio em tudo o que precisei durante o meu estágio.

Aos meus amigos, por me terem acompanhado neste percurso e terem sido uma companhia constante.

À minha mãe e à minha irmã por sempre me terem apoiado em todas as minhas escolhas.

Resumo

O estágio curricular apresenta-se como uma prova final de preparação para o futuro, permitindo-nos aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico e dando-nos a possibilidade de adquirir as competências práticas necessárias para exercer o nosso papel de Farmacêuticos na sua plenitude. O presente relatório foi redigido como resultado dos meses de estágio curricular na Farmácia Militar do Laboratório de Produtos Químicos e Farmacêuticos na Sucursal do Porto, sob orientação do Dr. Paulo Cruz.

Este documento está dividido em duas partes, sendo que a parte I contém as atividades que realizei enquanto estagiária nesta Farmácia Militar e os serviços que a mesma disponibiliza aos utentes.

Na parte II, são desenvolvidos os temas selecionados da componente prática do estágio. O tema desenvolvido foi o uso racional do medicamento. Para compreender melhor a opinião e os conhecimentos das pessoas acerca do tema foram realizados inquéritos. Após análise dos inquéritos foram desenvolvidos dois subtemas: a automedicação e as resistências aos antibióticos. No final foram distribuídos panfletos informativos com o objetivo de educar a população e contribuir desta forma para um uso racional de medicamentos.

Índice

PARTE I: Funcionamento da farmácia e atividades realizadas	1
1. Introdução	1
2. Caracterização da farmácia	1
2.1. O Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos.....	1
2.2. Localização e perfil dos utentes	2
2.3. Horário de funcionamento.....	3
2.4. Recursos humanos.....	3
2.5. Espaços físicos	4
2.5.1. Espaço exterior	4
2.5.2. Espaço interior.....	4
3. Sistema informático.....	6
4. Gestão de <i>stocks</i>	6
4.1. Gestão de encomendas	7
4.2. Fornecedores	8
4.3. Receção de encomendas.....	8
4.4. Devoluções	9
4.5. Sistema de reservas	10
4.6. Armazenamento	10
5. Dispensa	11
5.1. Medicamentos sujeitos a receita médica	13
5.1.1. Receitas médicas	13
5.1.2. Comparticipações	15
5.1.3. Aviamento de receitas	15
5.1.4. Conferência de receituário e faturação	16
5.2. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.....	17
5.3. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	18
5.4. Outros produtos farmacêuticos.....	18
5.4.1. Medicamentos e produtos veterinários.....	18
5.4.2. Medicamentos manipulados	19
5.4.3. Produtos cosméticos e de higiene corporal	19
5.4.4. Suplementos alimentares.....	20
5.4.5. Produtos para alimentação especial.....	20
5.4.6. Dispositivos médicos.....	21
6. Outros serviços prestados na farmácia	21

6.1. Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.....	21
6.2. Valormed.....	22
7. Atividades desenvolvidas.....	22
PARTE II: Temas desenvolvidos durante o estágio.....	23
1. Uso racional do medicamento	23
1.1. Contextualização	23
1.2. Introdução	24
1.3. Uso racional do medicamento – o conceito.....	24
1.4. Fatores que contribuem para um uso irracional de medicamentos.....	26
1.5. Impacto do uso irracional de medicamentos	30
1.6. Automedicação.....	31
1.6.1. Introdução.....	31
1.6.2. Razões para a automedicação	32
1.6.3. Vantagens e desvantagens	32
1.6.4. Prevenção de potenciais riscos associados à automedicação – papel do farmacêutico	33
1.7. Resistências aos antibióticos	33
1.7.1. Introdução.....	33
1.7.2. Resistências aos antibióticos	34
1.7.3. Consequência da resistência aos antibióticos	37
1.7.4. Combate à resistência aos antibióticos e papel do farmacêutico.....	37
Referências	39
Anexos.....	46

Índice de Figuras

Figura 1. Ciclo do uso do medicamento.....	24
Figura 2. Distribuição da amostra dos inquéritos por faixa etária.....	27
Figura 3. Análise das respostas ao inquérito acerca dos medicamentos e seu uso racional.....	28
Figura 4. Análise das respostas ao inquérito acerca da seleção dos medicamentos na automedicação.....	28
Figura 5. Potenciais impactos do uso irracional de medicamentos	30

Índice de Tabelas

Tabela 1. Principais ameaças de resistência aos antibióticos	36
---	----

Lista de abreviaturas

ADM-IASFA: Assistência na Doença aos Militares/Instituto de Ação Social das Forças Armadas

ADSE: Assistência na Doença aos Servidores Cíveis do Estado

CNP: Código Nacional Português

DCI: Denominação Comum Internacional

DFA: Deficientes das Forças Armadas

DGAV: Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

DNA: Ácido desoxirribonucleico

FEFO: *first expired, first out*

FIFO: *first in, first out*

HFAR/PP: Hospital das Forças Armadas - Polo do Porto

IVA: Imposto de Valor Acrescentado

LMPQF: Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos

MNSRM: Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM: medicamentos sujeitos a receita médica

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina

OMS: Organização Mundial de Saúde

PVA: Preço de venda ao armazenista

PVF: Preço de Venda à Farmácia

PVP: Preço de Venda ao Público

SAD/GNR: Serviço de Assistência na Doença/ Guarda Nacional Republicana

SAD/PSP: Serviço de Assistência na Doença/ Polícia de Segurança Pública

SNC: Sistema Nervoso Central

SNS: Serviço Nacional de Saúde

PARTE I: Funcionamento da farmácia e atividades realizadas

1. Introdução

A farmácia comunitária é umas das principais portas de entrada da população no sistema de saúde. As farmácias apresentam uma ampla distribuição geográfica e são de fácil acessibilidade, sendo muitas vezes o primeiro local onde os cidadãos se dirigem quando estão perante um problema de saúde [1]. Além da proximidade e facilidade de acesso, as competências técnico-científicas dos seus profissionais fazem das farmácias locais de excelência na prestação de cuidados à população [1, 2].

Uma grande parte do papel do farmacêutico prende-se com a dispensa de medicamentos, quer segundo uma prescrição médica quer de medicação não sujeita a receita médica para tratar problemas menores, o que muitas vezes evita a necessidade de deslocação a outros serviços de saúde. Mas, para além da dispensa fazem parte das funções assumidas pelos farmacêuticos o aconselhamento e disponibilização de informação acerca dos medicamentos, a promoção da saúde pública através da educação da população acerca de estilos de vida saudáveis e na recomendação e monitorização terapêutica de particular importância em doentes crónicos [2].

O presente relatório tem como objetivo descrever as atividades que realizei durante o meu estágio, onde pude experienciar as várias tarefas presentes no dia a dia de uma farmácia incluindo a receção e armazenamento de encomendas, a gestão de stocks, a correção de receituário, a preparação de medicamentos manipulados, a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, e dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico. Tive a oportunidade de contactar com uma equipa que contribuiu muito para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

2. Caracterização da farmácia

2.1. O Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos

Fundado em através do Decreto nº3864, de 16 de fevereiro de 1918 e na altura designado por Farmácia Central do Exército, o Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (LMPQF) surgiu da necessidade de fornecer ao Exército português uma estrutura de apoio farmacêutico organizado e centrado em ações sanitárias na frente de combate após as dificuldades sentidas durante a I Guerra Mundial. A sua estrutura logístico-farmacêutica foi evoluindo e foi sendo adaptada aos novos desenvolvimentos do Exército e das ciências farmacêuticas e mais tarde, em 1947, veio a ser designado por Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos [3, 4]. Desde então, quer em épocas de conflitos armados quer em épocas de paz,

o LMPQF vem praticando os mais diversos atos inerentes à profissão farmacêutica, nomeadamente:

- Apoio logístico na aquisição, produção e distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e reagentes;
- Estabelecimento de reservas estratégicas para eventuais emergências;
- Prestação de serviços analíticos e de sanitarismo que incluem desinfecções, análises de água, desinfestações e desratizações;
- Realização de investigação científica;
- Formação de quadros militares no ramo farmacêutico;
- Prestação de serviços farmacêuticos a militares e seus familiares em medicamentos e análises clínicas;
- Apoio a ações de cooperação técnico-militar na sua área de intervenção [3, 5].

O LMPQF está sediado em Lisboa, e tem várias sucursais distribuídas pelo país, as sucursais de Coimbra, Oeiras, Évora, Lumiar, Olivais, Santa Margarida e Porto. Foi nesta última que realizei o meu estágio, que se centrou sobretudo na componente de atendimento ao público e na logística inerente a esta atividade. As várias sucursais possuem atividades de atendimento ao público em tudo semelhantes ao das farmácias comunitárias civis diferindo apenas no que diz respeito ao licenciamento e poder de inspeção por parte do Infarmed uma vez que não possuem dependência hierárquica do Ministério da Saúde, mas sim do Ministério da Defesa. São vulgarmente designadas por Farmácias Militares e estão sujeitas a regulamentos intrínsecos às Forças Armadas. No entanto o ato farmacêutico propriamente dito não deixa de ser regido pelas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária [6, 7].

2.2. Localização e perfil dos utentes

A sucursal do LMPQF do Porto encontra-se inserida dentro do perímetro militar do Hospital das Forças Armadas - Polo do Porto (HFAR/PP), na Avenida da Boavista, tendo assim uma localização privilegiada e de fácil acesso no centro da cidade.

No entanto, os cuidados farmacêuticos prestados destinam-se a militares e seus familiares e, portanto, têm um público circunscrito. Este público inclui beneficiários de diversos subsistemas, sendo eles a Assistência na Doença aos Militares/Instituto de Ação Social das Forças Armadas (ADM-IASFA), o Serviço de Assistência na Doença/ Polícia de Segurança Pública (SAD/PSP), o Serviço de Assistência na Doença/ Guarda Nacional Republicana (SAD/GNR), Deficientes das Forças Armadas (DFA). No início do meu estágio os serviços da farmácia estavam destinados apenas a estes beneficiários e mais tarde, ainda durante o meu período de estágio

passaram a englobar também beneficiários da Assistência na Doença aos Servidores Civis do Estado (ADSE).

Apesar deste público específico a inclusão da família de militares faz com que existam na Farmácia Militar utentes das mais diversas faixas etárias à semelhança de uma Farmácia Civil. Devido à sua localização mostra-se conveniente para os utentes do hospital (também este destinado ao militares e família) levantar a sua medicação e receber apoio farmacêutico na Farmácia Militar, sendo que estes correspondem a uma grande parte da afluência dos utentes. Como o HFAR/PP possui uma grande diversidade de especialidades teve a oportunidade de, durante o estágio, contactar com muitos utentes do hospital que se dirigiram à farmácia em busca de apoio para uma grande variedade de problemas de saúde relacionados com as diversas especialidades médicas. Acorrem também à farmácia muitos DFA que ao abrigo da Portaria Especial 1034/2009, de 11 de setembro, têm direito à comparticipação total da medicação, dispositivos médicos e ainda de diversos produtos relacionados com os cuidados de saúde desde que acompanhados de prescrição médica. Estes utentes, embora possam adquirir de forma gratuita a medicação em qualquer farmácia civil, apenas podem adquirir gratuitamente os dispositivos médicos e produtos de saúde nas Farmácias Militares [8]. Além destes utentes, são atendidos muitos outros, sendo alguns deles utentes frequentes com preferência pela Farmácia Militar e com os quais é possível estabelecer uma relação de maior proximidade e confiança e auxiliar no seguimento dos seus problemas de saúde e respetiva terapêutica.

2.3. Horário de funcionamento

O horário de funcionamento da farmácia é das 8h:30 às 16h:30 estando encerrada uma hora para período de almoço entre as 13h:00 e as 14h:00. Está aberta todos os dias da semana exceto sábados e domingos, ou sempre que a Chefia militar o determinar.

2.4. Recursos humanos

De acordo com o Decreto-lei nº307/2007, de 31 de agosto cada farmácia “*dispõe, pelo menos, de um diretor técnico e de outro farmacêutico*” e que estes podem “*ser coadjuvados por técnicos de farmácia ou por outro pessoal devidamente habilitado*”[9]. A Farmácia Militar da sucursal do Porto possui uma equipa multidisciplinar que com grande empenho e espírito de entreajuda garante o seu bom funcionamento. Fazem parte desta equipa os seguintes elementos:

- Dr. Paulo Cruz, Chefe de Sucursal e Major Farmacêutico;
- Dr.^a Rita Pereira, Farmacêutica e Diretora Técnica;
- Dr.^a Isabel Moreira, Farmacêutica;
- Susana Barros e Susana Queirós, Ajudantes Técnicas de Farmácia;
- Manuel Costa, Coordenador Técnico;
- Helena Rodrigues, Administrativa;
- Anabela Gonçalves e Duarte Santos, Assistentes Técnicos;
- Cármen Cruz e Rosa Pereira, Assistentes Operacionais;
- Amílcar Raimundo, Encarregado Operacional.

Os elementos da equipa estão devidamente identificados pelo nome e título profissional presentes no seu cartão.

2.5. Espaços físicos

2.5.1. Espaço exterior

A farmácia encontra-se numa zona facilmente visível e de fácil acesso próxima da entrada principal das instalações do HFAR/PP. A entrada nestas instalações só é permitida mediante apresentação de identificação e é acessível quer por veículos quer por pedestres. Dentro destas instalações existem lugares de estacionamento para viaturas do hospital e para as dos utentes. Há ainda uma área perto da entrada da farmácia onde é permitido parar para efetuar cargas e descargas o que facilita a aquisição e devolução de encomendas aos fornecedores.

2.5.2. Espaço interior

O espaço interior da farmácia corresponde a uma zona organizada, limpa e bem iluminada, com condições de temperatura e humidade adequadas ao bom armazenamento e conservação dos medicamentos e restantes produtos farmacêuticos. Como não podia deixar de ser está de acordo com o Artigo 29.º do Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto que estabelece 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”* [9].

A sucursal do Porto está dividida em dois pisos. A área de atendimento ao público localiza-se no piso inferior (rés-do-chão). Nesta área encontra-se a entrada da farmácia onde existe um

sistema de senhas para facilitar a organização do atendimento. Existe um balcão com três postos de atendimento sendo um deles destinado ao atendimento prioritário. Cada um destes postos está equipado com um computador, um aparelho para a leitura dos códigos de barras e uma impressora de faturas e receitas. Existe ainda ao balcão um terminal de multibanco disponível para todos os postos de atendimento. Imediatamente atrás do balcão estão em exposição diversos produtos de venda livre tais como produtos de dermofarmácia e cosmética, de higiene oral e corporal e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) com um maior destaque para os produtos sazonais. A área de atendimento possui também uma zona com bancos onde os utentes em espera podem descansar e ao lado dos quais existe uma balança onde podem controlar o seu peso. Na mesma área existe um frigorífico destinado ao armazenamento da medicação que requer conservação pelo frio. Há ainda um gabinete de acompanhamento farmacêutico onde se faz a medição de parâmetros bioquímicos nomeadamente a pressão arterial, a glicémia capilar, o colesterol total e os triglicéridos. Este gabinete corresponde a uma zona mais isolada e com maior privacidade onde, além da medição de parâmetros bioquímicos os utentes podem receber aconselhamento personalizado.

Também no piso inferior está a zona de receção e armazenamento de encomendas, que possui várias estantes e gavetas onde estão os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos tais como suplementos alimentares, produtos do protocolo (tiras teste de glicemia e agulhas), material de penso e ortopedia e produtos para uso veterinário. Os medicamentos estão organizados consoante a forma farmacêutica, via de administração e grupo farmacoterapêutico seguindo a mesma organização do prontuário terapêutico. Nesta zona existe também um computador onde se faz o registo diário da receção de encomendas. Relativamente ao armazenamento, além desta área existe uma sala com um cofre onde se encontram os estupefacientes e psicotrópicos.

Existe também no mesmo piso um laboratório para a preparação de medicamentos manipulados com todos os materiais e matérias-primas necessários para o efeito.

Ainda neste piso encontra-se um armazém de apoio logístico com medicamentos e dispositivos médicos que abastece a farmácia. o hospital militar, as unidades militares apoiadas pela Sucursal do Porto e também clientes particulares tais como hospitais e clínicas.

Finalmente encontram-se neste piso instalações sanitárias para uso dos trabalhadores da sucursal.

O piso superior é partilhado com membros da Farmácia Hospitalar do HFAR/PP onde estão localizados os gabinetes do Chefe da Sucursal, do Coordenador Técnico das Sucursais, da Gestão Administrativa e ainda outros gabinetes pertencentes aos membros da Farmácia Hospitalar.

Neste piso há também uma sala destinada ao convívio e às refeições e ainda instalações sanitárias.

3. Sistema informático

O sistema informático utilizado na Farmácia Militar é um sistema simples e intuitivo instalado em todos os computadores da farmácia que permite executar as tarefas necessárias ao bom funcionamento da farmácia desde o atendimento ao público à gestão de *stocks* e encomendas.

Este sistema auxilia no atendimento pois permite aceder à ficha de cada produto. Cada ficha inclui informações do Infarmed como o grupo farmacoterapêutico. Permite a consulta da localização de cada produto por secção tornado o processo de dispensa mais rápido. Além disso permite a criação de uma ficha com o histórico de cada utente e lança avisos sempre que alguém pretende adquirir medicamentos com incompatibilidades entre si.

É um sistema que auxilia também na gestão de *stocks* pois permite aceder à informação das existências e apresenta sugestões de encomendas com base nos valores mínimos e máximos inseridos no sistema pelo farmacêutico.

Este sistema permite a aprovação e receção de encomendas, gestão de devoluções, execução de inventários, controlo dos prazos de validade e faturação para os diversos organismos de participação e de devoluções.

4. Gestão de *stocks*

Uma gestão inteligente e responsável de uma farmácia é um dos principais pontos-chave para o sucesso de uma farmácia, quer na sua sustentabilidade financeira quer no apoio ao utente. Os prazos de validade dos produtos são limitados e, portanto, as encomendas devem ser feitas de forma a garantir que os *stocks* mantidos não são demasiado grandes, para que não haja o risco de se desperdiçar grande parte do produto por ser ultrapassado o este prazo, o que, caso suceda sistematicamente, pode culminar na rutura financeira da farmácia. Por outro lado há que garantir que os *stocks* não são tão pequenos que não possam suprir e satisfazer as necessidades dos utentes, o que poderia resultar em perdas de vendas significativas além da perda da reputação da farmácia [10].

Desta forma há que encontrar o equilíbrio certo, um equilíbrio difícil de alcançar dada a elevada quantidade e diversidade de produtos passíveis de existirem numa farmácia. Para tal é necessário ter um conhecimento aprofundado do perfil dos utentes e da rotatividade de medicamentos. É também muito importante ter conhecimento dos produtos mais e menos procurados consoante a sazonalidade. Saber seleccionar bem os produtos tendo em conta os custos

de aquisição é também muito útil na gestão de uma farmácia. Além disso, é fundamental que haja controlos dos prazos de validade e de preços. O sistema informático tem ferramentas importantes que auxiliam em todo o processo pois permite consultar o histórico de vendas e cria sugestões de encomendas.

4.1. Gestão de encomendas

A primeira fase de gestão de *stocks* corresponde à encomenda dos vários medicamentos e restantes produtos. Nesta fase, o sistema informático é uma ferramenta essencial, pois tem a capacidade de analisar dados dos consumos ao longo de todo o ano. Estes dados podem ser apresentados sob a forma de gráficos e permitem ter uma ideia geral do perfil dos utentes e de quais são os produtos que a farmácia necessita manter em *stock* e em que quantidades durante cada período do ano. Assim são definidos e inseridos no sistema os valores de *stock* mínimos e os valores máximos. Tendo em conta as saídas de cada artigo, o sistema gera automaticamente uma proposta de encomenda que visa repor o nível de *stock* para cada produto, sempre que estes se encontram abaixo dos valores mínimos estabelecidos. Esta proposta será avaliada pelo responsável pela realização das encomendas que, na Farmácia Militar, é uma das farmacêuticas e que efetua este procedimento duas vezes por dia. Poderá assim aprovar a proposta tal como ela é apresentada pelo sistema ou poderá fazer as alterações que considerar mais vantajosas. Esta forma de encomenda é muito usada para artigos que apresentam elevada rotatividade em que é conveniente manter um *stock* que responda às necessidades dos utentes.

Para artigos com pouca procura por parte dos utentes os *stocks* terão que ser mais reduzidos podendo corresponder a uma unidade única ou mesmo não existir. Nestes casos a farmácia pode encomendar artigos para um utente específico. Para esse efeito poderá utilizar o sistema informático ou poderá fazer o pedido via telefónica.

As farmácias podem também adquirir os seus produtos por intermédio de delegados de saúde que trabalham diretamente com os diversos laboratórios farmacêuticos e marcas. Habitualmente estas encomendas são feitas em elevadas quantidades pois geralmente são oferecidas condições comerciais mais vantajosas tendo em conta as quantidades encomendadas. Muitos produtos de dermofarmácia e cosmética são encomendados por esta via pois são produtos que se preservam por longos períodos de tempo e permitem que mesmo com elevadas quantidades em *stock* não haja desperdícios. Cabe à farmácia negociar e fazer a seleção dos produtos e quantidades que considerar mais favoráveis. Além disso a farmácia tem a possibilidade de receber formações acerca dos produtos apresentados.

Durante o período em que estagiei observei diariamente o processo de aprovação de encomendas, que também me foi explicado pela equipa. Tive a oportunidade de contactar com vários utentes que pretendiam adquirir produtos que não se encontravam em *stock* aos quais acorri

fazendo encomendas através do sistema informático e via telefónica. Além disso, assisti e participei várias vezes nas apresentações de produtos por parte dos delegados de saúde e sua negociação e ainda em formações acerca dos mesmos.

4.2. Fornecedores

Existem duas formas principais para as farmácias adquirirem os seus produtos: compra direta aos laboratórios da indústria farmacêutica e por intermédio de armazenistas de distribuição grossista. A sucursal do Porto tem uma distribuidora farmacêutica grossista principal e uma segunda à qual recorre sobretudo quando pretende adquirir produtos que a distribuidora principal não tem. Diariamente são feitas aos fornecedores duas encomendas, uma ao final da manhã é outra ao final da tarde. Pontualmente são também encomendados por via telefónica ou através do sistema informático diversos produtos que os utentes necessitam e que não estão naquele momento disponíveis na farmácia.

A seleção dos fornecedores é importante na gestão de uma farmácia. Um bom fornecedor deve disponibilizar uma vasta gama de produtos de elevada qualidade, deve praticar preços razoáveis, deve ser rápido na entrega e deve estar facilmente contactável tanto para o pedido de produtos como para o esclarecimento de dúvidas ou execução de devoluções. Os vários fornecedores podem ter propostas comerciais distintas, que muitas vezes estão relacionadas com os volumes encomendados [10]. Portanto é importante fazer uma avaliação cuidadosa das quantidades a encomendar que permita adquirir os produtos com o menor custo possível, sem que contudo se criem *stocks* demasiado extensos para o ritmo de vendas da farmácia.

4.3. Receção de encomendas

Após a encomenda os fornecedores fazem o transporte e a entrega dos produtos na farmácia. Estes têm a obrigação de garantir que tudo chega à farmácia nas devidas condições de segurança e conservação segundo os critérios do Infarmed [9]. Os produtos chegam acondicionados em contentores adequados acompanhados pela respetiva identificação, documentos técnicos e fatura (original e duplicada) ou guia de remessa (que é guardada até ao envio da fatura por parte do fornecedor). A maioria dos medicamentos e dos restantes produtos é acondicionada em contentores de plástico, mas também há contentores especiais para o acondicionamento de produtos com características de armazenamento especiais, como é o caso dos medicamentos conservados de 2º-8ºC que vêm em contentores com maior isolamento térmico. Estes devem ser os primeiros a ser armazenados em frigoríficos adequados pois são os mais vulneráveis. Também os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos vêm num contentor

à parte e devem ser rapidamente armazenados por questões de segurança. Estes, além dos documentos comuns à restante medicação vêm acompanhados de documentos específicos para como é exigido por lei como é o caso do documento de requisição. Este fica guardado na farmácia por um período de três anos e, há ainda um duplicado que será assinado, carimbado e devolvido ao fornecedor (semestralmente no caso da farmácia da sucursal).

Na fatura constam várias informações relevantes como a identificação da distribuidora e do destinatário, as datas do envio e receção de encomendas e a lista dos artigos que foram pedidos e enviados e ainda a lista dos artigos que foram pedidos mas não foram enviados. Na lista dos produtos encontram-se ainda informações relativas ao seu Código Nacional Português (CNP), ao seu nome comercial ou Denominação Comum Internacional (DCI), ao número de unidades encomendadas e número de unidades enviadas, ao seu respetivo contentor, aos seus Preços de Venda à Farmácia (PVF) e ao Público (PVP) e ao imposto de Valor Acrescentado (IVA). Podem ainda, quando aplicável, constar informações relativas a descontos e/ou bonificações.

Depois da entrega da encomenda conferem-se os dados presentes na fatura, nomeadamente se o número de embalagens enviadas corresponde efetivamente ao número de embalagens recebidas e se o PVP da embalagem é concordante com o PVP da fatura. Procede-se também ao registo do prazo de validade mais curto de cada artigo. Todos estes dados são posteriormente registados no sistema informático atualizando desta forma os valores em *stock*, prazos de validade e preços. Sempre que a farmácia recebe artigos novos tem que ser criada a ficha do artigo no sistema informático com todas as suas informações. Certos produtos não vêm com código de barras e neste caso é impressa uma etiqueta com o respetivo código e ainda com o CNP, PVP e IVA.

Desde uma fase muito inicial do estágio participei na receção de encomendas e pude verificar que apesar de ser um processo simples requer muita atenção e minuciosidade.

4.4. Devoluções

Por vezes pode ser necessário recorrer à devolução de um determinado produto, situação que está por norma relacionada com a verificação de inconformidades durante o processo de conferência, com encomendas por engano ou quando há recolha e remoção de lotes do mercado. Para tal contacta-se o fornecedor para proceder à regularização da situação que é feita através do sistema informático. É então emitida uma nota de devolução que explica os motivos da mesma acompanhada da identificação do produto, quantidade do mesmo e PVP constantes da fatura.

4.5. Sistema de reservas

Como já referido, sempre que um utente pretende adquirir um medicamento ou outro produto que a farmácia não tem disponível no momento é feita uma encomenda do mesmo. Após a sua receção o produto fica reservado para que possa ser dispensado ao utente em altura conveniente. Trata-se de um sistema muito útil que permite suprir as necessidades dos utentes sem a criação de *stocks* de produtos de baixa rotatividade.

4.6. Armazenamento

Para que mantenham a sua qualidade é crucial que os medicamentos sejam armazenados nas condições de temperatura, humidade e luz adequadas. Para a maioria dos medicamentos esta temperatura está entre os 15°C e os 25°C e a humidade será inferior a 65%. Devem ainda encontrar-se ao abrigo da luz solar direta. Os produtos farmacêuticos encontram-se estantes e gavetas apropriadas localizadas nos diferentes espaços da farmácia. Em todos estes locais a temperatura e humidade têm que ser controladas para que não oscilem para fora dos limites adequados à manutenção da qualidade, tal como indica o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Há também medicamentos que devem ser mantidos a temperaturas entre os 2°C e os 8°C e por isso exigem sistemas de refrigeração. Desta forma a farmácia tem que estar equipada com frigoríficos para o efeito [9].

A farmácia tem ainda que possuir um cofre para o armazenamento de estupefacientes e medicamentos psicotrópicos. Neste caso, o cofre não é necessário por questões de qualidade, mas sim de segurança [11].

Outro aspeto a ter em conta é a organização. Como já foi referido alguns produtos de venda livre e MNSRM encontram-se em exposição em montas na zona de atendimento. Outros estão na zona de receção e armazenamento de encomendas organizados segundo a forma farmacêutica, a via de administração e o grupo farmacoterapêutico. Os MNSRM e MSRM encontram-se separados e estão armazenados de acordo com a ordem alfabética da (s) substância (s) ativa (s), dosagem e quantidade tal como no prontuário terapêutico. Por sua vez, para a (s) mesma (s) substâncias (s) ativa (s), dosagem e quantidade encontram-se por ordem alfabética do nome comercial ou laboratório. Também os suplementos alimentares estão organizados por ordem alfabética de nome comercial. Os restantes produtos encontram-se distribuídos segundo vários critérios como a maior facilidade de acesso e o fim a que se destinam. Outros dos produtos da farmácia encontram-se no armazém logístico sobretudo pela conveniência de espaço disponível.

É importante ter em atenção que na saída de produtos deve ser dada primazia aos produtos cujos prazos de validade caducam mais cedo e por isso devem ser seguidas as regras *first expired*, *first out* (FEFO) e *first in, first out* (FIFO). Assim garante-se uma rotatividade adequada que evita perdas.

Para que haja um maior controlo sobre os produtos armazenados periodicamente são realizadas conferências de *stock*. Estas têm como objetivo identificar os erros nos *stocks* apresentados pelo sistema informático e atualizar a informação de cada artigo. Para o efeito são impressas listas de artigos com a informação presente na plataforma informática nomeadamente informação relativa às existências e aos prazos de validade mais curtos. Esta informação é cruzada com a informação obtida pela pesquisa de cada uma das unidades de cada artigo. Como há muitos artigos e cada um deles pode ter muitas unidades trata-se de uma tarefa morosa e que por isso é realizada por etapas por vários membros da equipa. No final os valores das existências de cada artigo e os respetivos prazos de validade são corrigidos no sistema informático.

Enquanto estagiária, quase diariamente participei no armazenamento dos produtos que iam chegando à farmácia. Assim tive a oportunidade de contactar com os mais diversos medicamentos e respetivas formas farmacêuticas e com muitos outros tipos de produtos destinados aos cuidados farmacêuticos, além de me familiarizar com os nomes comerciais. Realizei e auxiliei ainda diversas conferências de *stock*. Verifiquei que uma boa organização confere uma maior fluidez no processo armazenamento bem como no processo de dispensa.

5. Dispensa

O ato da dispensa farmacêutica é um ato de extrema importância que ultrapassa a mera venda de um medicamento ou outro tipo de produto farmacêutico. Segundo as BPF a dispensa é *“o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos. Na cedência de medicamentos o farmacêutico avalia a medicação dispensada, com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos, protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação”*[7]. Desta forma a dispensa é uma das tarefas mais desafiantes dos farmacêuticos comunitários, pois no ato de fornecer aos doentes toda informação necessária acerca da medicação é importante que o farmacêutico seja capaz de transmitir confiança e sensibilize a pessoa em causa para uma toma responsável. É também importante que o farmacêutico garanta que o doente entendeu toda a informação recebida e para isso é necessário usar uma linguagem acessível e adaptada ao perfil de cada utente.

A dispensa foi uma das tarefas que considerei mais interessantes durante o estágio.

Numa fase inicial foi-me ensinado pelas farmacêuticas e técnicas de farmácia como usar o sistema informático durante o atendimento, mas apenas me era permitido observar os seus atendimentos. Nesta fase, por vezes auxiliava trazendo aos utentes os produtos desejados. Mais tarde passei a ser eu própria a realizar o atendimento, acompanhada por uma das farmacêuticas ou técnicas que me prestavam apoio em caso de dúvidas. Depois ganhei autonomia e passei a dispensar medicamentos sem acompanhamento. Apesar de, nesta fase, já não necessitar de acompanhamento, todos os elementos da equipa se mostraram dispostos a continuar a prestar-me apoio e a esclarecer dúvidas sempre que eu solicitasse.

Contactei com diversos perfis de utentes, sendo que na sua maioria, e como já seria expectável, pertenciam a faixas etárias mais elevadas, pois estas estão muito associadas ao aparecimento de doenças crónicas e necessidade de medicação. Tive que adaptar a minha forma de atendimento consoante o utente presente, sempre de forma a transmitir de forma clara e perceptível toda a informação necessária. Tive que lidar com várias dúvidas às quais por vezes podia prontamente responder e por vezes tinha que procurar esclarecimentos junto de outros membros da farmácia ou recorrendo à informação disponível informaticamente ou no prontuário terapêutico. Aprendi que por vezes pequenos detalhes fazem a diferença na qualidade do atendimento, nomeadamente no que diz respeito à boa disposição e simpatia que transmitem aos utentes uma maior tranquilidade e confiança. Outros detalhes que verifiquei serem importantes foram que a maioria dos utentes se sente melhor quando toda a informação acerca da posologia é colocada na embalagem e que em muitos casos para evitar confusão por parte do utilizador é importante que sejam sempre fornecidas embalagens iguais às que este está habituado, em vez de medicamentos similares. Consegui ainda, apesar do tempo de estágio limitado, conhecer melhor alguns dos utentes e a sua respetiva história clínica, o que me permitiu um aconselhamento mais personalizado.

O ato de dispensa contribuiu não só para aprofundar os meus conhecimentos profissionais, mas também os meus conhecimentos pessoais. A nível profissional familiarizei-me com os nomes comerciais e com detalhes relativos às características medicamentos como posologias, efeitos adversos, formas de administração entre outros e tomei conhecimento dos vários tipos de dispositivos médicos, suplementos alimentares, produtos de higiene e outros produtos disponíveis na farmácia. A nível pessoal aprendi a adaptar-me aos vários tipos de pessoas e muitas vezes a escutar mais atentamente os seus problemas e procurar formas de ajudar.

5.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

Os medicamentos dispensados ao público estão classificados em MNSRM (que podem ser ou não de venda exclusiva em farmácia) e MSRM, que estão por sua vez subclassificados em medicamentos de receita médica renovável, medicamentos de receita médica restrita e medicamentos de receita médica especial.

São classificados como MSRM todos os que preencham uma das seguintes condições:

- Possam constituir um risco para a saúde do doente, quer direta quer indiretamente, quando usados sem vigilância médica, mesmo que utilizados para o fim a que se destinam;
- Possam constituir risco direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Contenham substâncias ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- Se destinem a ser administrados por via parentérica [12].

Dentro da subclassificação, os medicamentos de receita renovável correspondem a medicamentos que necessitam ser adquiridos mais que uma vez pois são prescritos para determinadas doenças que exigem tratamentos prolongados. Os medicamentos de receita médica restrita correspondem a medicamentos que requerem uma vigilância especial pois são dirigidos a doentes cuja utilização possa provocar graves efeitos adversos ou a medicamentos de uso exclusivo em meio hospitalar e destinados ao tratamento de patologias cujo diagnóstico é realizado apenas neste meio. Por fim, os medicamentos de receita médica especial contêm uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico nos termos da legislação aplicável, e substâncias que em caso de utilização anormal podem causar risco de abuso, criar toxicodependência ou serem utilizados para fins ilegais [13].

5.1.1. Receitas médicas

Existem dois tipos principais de receitas médicas, as manuais e as eletrónicas. As receitas eletrónicas podem ainda ser materializadas (impressas) ou desmaterializadas (acedidas através de um código de acesso e dispensa) [14]. Segundo a legislação em vigor no despacho nº 2935-B/2016 é obrigatório o uso exclusivo da receita eletrónica desmaterializada informatizando assim todo o processo de prescrição, dispensa e faturação [15, 16]. Contudo as receitas manuais podem ser aceites quando devidamente justificado pelo prescritor. A justificação deve estar presente na receita no local destinado a esse fim e pode envolver as seguintes situações: falência do sistema

informático, inadaptação do prescriptor, prescrição ao domicílio ou outras situações até ao máximo de 40 receitas por mês. Todas as receitas devem conter o nome dos fármacos segundo a DCI da sua substância ativa, qual a sua forma farmacêutica, qual a sua dosagem e a sua quantidade. As receitas, geralmente contêm também a posologia, mas esta pode estar omissa, uma situação frequente em casos de doenças crónicas em que o doente já sabe como e quando administrar o medicamento. Além disso, existem casos em que as receitas podem ser prescritas pelo nome comercial do medicamento caso não existam medicamentos genéricos e apenas exista o original de marca ou similares caso venha referida uma das seguintes exceções: prescrição de medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito, reação adversa prévia ou continuidade de tratamento superior a 28 dias. Nas duas primeiras o medicamento dispensado tem que ser o que consta na receita, mas na terceira exceção referida o utente tem o direito de optar por um medicamento equivalente com um PVP inferior ao do medicamento prescrito [14, 17].

De acordo com a legislação, as receitas manuais vigoram por 30 dias e apenas podem conter quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos. Nestas o número total de embalagens não pode ultrapassar o limite de dois por medicamento ou produto e o total de embalagens não pode ultrapassar o limite de quatro. Excetua-se o caso em que o medicamento se apresenta sob forma de embalagem unitária. Neste caso podem ser prescritas até 4 embalagens por receita. As receitas manuais devem obrigatoriamente trazer vinheta e assinatura manual do prescriptor. Além disso, não podem ser emitidas receitas renováveis por esta via [14].

As receitas eletrónicas materializadas de forma semelhante às manuais podem conter prescrições de até quatro medicamentos distintos, num total de quatro embalagens por receita. Podem ser prescritas no máximo, duas embalagens por medicamento. E da mesma forma, caso os medicamentos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento, ou até doze embalagens no caso de medicamentos de longa duração. É obrigatório que contenham a assinatura manuscrita do médico prescriptor [14, 16].

As receitas eletrónicas desmaterializadas mostram-se muito vantajosas no sentido em que permitem reduzir os riscos de erros no ato da dispensa. Nestas, em cada linha de prescrição, no caso de medicamentos destinados a tratamentos de curta ou média duração apenas pode estar presente um medicamento até ao máximo de duas embalagens com uma validade de 60 dias seguidos, contada a partir da data da sua emissão. No caso de medicamentos destinados a tratamentos de longa duração podem estar presentes até seis embalagens, com uma validade de 6 meses. Para medicamentos prescritos que se apresentem sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento, ou até doze embalagens no caso de medicamentos de longa duração. Podem ser prescritas, de forma excecional, embalagens em número de superior a estes limites, com validade até 12 meses, mediante fundamentação médica inscrita no processo clínico do utente. Este tipo de receita torna possível que o utente

selecione os medicamentos que quer levar no momento e levante os restantes mais tarde, na mesma farmácia ou numa farmácia distinta [14, 16].

5.1.2. Comparticipações

O Decreto-Lei nº195-D/2015, de 30 de junho, regula os regimes de comparticipação normal e especial, definindo para cada medicamento a percentagem de comparticipação a pagar pelo Estado a cada utente. Surgem assim quatro escalões que assentam nos valores da justiça social e são definidos com base na classificação farmacoterapêutica. Existe o escalão A com uma taxa de comparticipação de 90%, o escalão B com 69%, o escalão C com 37% e o escalão D com 15% onde se incluem medicamentos novos ou com comparticipação transitória. Existe o regime normal e existem regimes especiais com comparticipações superiores destinados a grupos específicos como os pensionistas e de doentes com determinadas patologias [18].

Como já foi referido o LMPQF apenas aceita prescrições para beneficiários de determinados subsistemas. Dentro dos vários subsistemas os indivíduos dispõem de comparticipações próprias. Existem outras entidades além do Estado português com os seus próprios regimes de comparticipação. Um desses casos corresponde aos DFA que, como também já foi referido, têm uma comparticipação de 100%. Neste caso o valor que não for abrangido pela comparticipação do estado é comparticipado por outra entidade [8].

5.1.3. Aviamento de receitas

O aviamento de receitas eletrónicas desmaterializadas é simples e pode ser acedido de códigos que muitas vezes se encontram numa de um guia de tratamento ou no telemóvel. Além de reduzir os riscos de erros cometidos durante a dispensa esta forma de aviar receitas simplifica o ato da dispensa e evita consumos desnecessários de papel. Após a inserção dos códigos nos campos correspondentes são automaticamente introduzidos no sistema informático todos os produtos presentes na receita e é gerada uma lista com os possíveis medicamentos similares. Caso existam exceções, portarias ou despachos estes são também assumidos automaticamente pelo sistema, bem como o plano de comparticipação exceto se se tratar dos outros subsistemas de saúde que não o serviço nacional de saúde. Na parte final do aviamento o sistema permite verificação dos produtos trazidos e que estão a ser dispensados correspondem efetivamente aos produtos que constam da receita.

No aviamento de uma receita manual deve-se proceder a uma interpretação atenta dos produtos que constam na prescrição médica e verificar se todos os campos estão devidamente preenchidos. No caso de haver irregularidades a receita não pode ser aviada e o utente tem que

entrar em contacto com o médico para proceder às devidas correções. Para este tipo de aviamento têm que ser introduzidos no sistema informático os códigos dos produtos que vão ser dispensados, o código do organismo de comparticipação e quando aplicável a portaria. Posteriormente inserem-se o número correspondente à receita e os códigos do prescritor e do local de prescrição. Por fim imprime-se no verso da receita o documento de faturação. Neste documento está presente o número da receita, a data, a entidade ao qual foi faturado, o lote e série, os medicamentos dispensados que são comparticipados, o preço e o valor da comparticipação. O utente ou o seu representante tem que assinar o documento de faturação de modo a comprovar que efetivamente os medicamento lhe foram dispensados. A receita tem ainda que ser assinada e carimbada pelo responsável pela dispensa

É ainda possível em situações especiais proceder a vendas suspensas e/ou a crédito. Apenas se deve recorrer a este tipo de venda quando se verificam situações de urgência devidamente justificadas. Nas vendas suspensas são comuns em situações onde os doentes estão a precisar de medicação crónica e não conseguem trazer a receita no imediato. O utente tem assim que pagar na totalidade o preço do medicamento, mas pode mais tarde regularizar a situação e receber o valor correspondente à comparticipação. Para isso tem que dirigir-se novamente à farmácia e trazer consigo a receita.

5.1.4. Conferência de receituário e faturação

Todas as faturas e notas de crédito ou débito têm que ser enviadas às entidades responsáveis pela comparticipação dos medicamentos, a fim de que seja recebido o valor comparticipado em cada receita. Para isso é necessário que não se verifique nenhum tipo de irregularidade. Assim, diariamente, na Farmácia Militar, todo o receituário é revisto com o intuito de verificar se foi cometido algum erro. É necessário confirmar, nas receitas manuais, que todos os campos da receita estão corretamente preenchidos e que os documentos de faturação foram devidamente impressos, têm o número correspondente ao da receita e estão assinados pelo farmacêutico e pelo utente com carimbo e data [17]. Se se verificarem irregularidades estas devem ser corrigidas e pode ser necessário contactar o utente e o médico. É importante confirmar que todos os documentos enviados estão conformes, pois caso contrário são devolvidos à farmácia e esta não recebe a comparticipação.

Embora LMPQF não trabalhe com o Serviço Nacional de Saúde (SNS), rege-se pelo descrito no “Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS”. Desta forma, as receitas eletrónicas materializadas e manuais são organizadas em lotes de 30 receitas consoante a entidade e tipologia. As receitas eletrónicas desmaterializadas não têm limite de lote, mas são da mesma forma organizadas consoante a entidade e tipologia. Todos os

meses, se executa a impressão do verbete de identificação de lote e todas as faturas e notas de crédito ou débito são enviadas para a sede do LMPQF em Lisboa, que por sua vez as envia para as entidades respetivas [19]. Por fim é recebida a comparticipação. Caso haja receitas devolvidas, estas vêm acompanhadas da justificação para a devolução e poderão ser corrigidas e novamente enviadas.

5.2. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes correspondem a fármacos com ação no Sistema Nervoso Central (SNC). São consideradas como substâncias psicotrópicas as substâncias medicamentosa com efeito no psiquismo, sem que haja distinção entre os seus efeitos depressivos e estimulantes. Os estupefacientes são substâncias que de uma forma geral causam habituação e que provocam supressão da dor e alterações do sistema nervoso, apresentando vários riscos para a saúde humana quer a nível físico quer a nível mental [20].

São substâncias que apesar de muitas vezes estarem associadas a atos ilícitos e do seu elevado potencial perigo para a saúde podem ser de extrema importância na medicina. São utilizados em diversas situações clínicas como no tratamento de doenças psiquiátricas, do cancro, da dor ou até mesmo da tosse [21]. É portanto essencial que hajam leis que definam procedimentos que permitam o acesso destas substâncias aos doentes que verdadeiramente as necessitam, mas sempre sob um controlo apertado que impeça que sejam indevidamente utilizadas.

Todo o circuito destes medicamentos requer um controlo especial com procedimentos normalizados e previstos na lei. Assim, para a farmácia adquirir estes medicamentos, o farmacêutico tem que fazer a requisição preenchendo um documento que corresponde ao anexo VII da Portaria nº 981/98, de 8 de junho [8]. Quando o armazenista entrega o medicamento, faz também a entrega do documento de requisição original que fica arquivado na farmácia por três anos. No ato da dispensa é necessário que o farmacêutico confirme a legalidade da prescrição (que não pode conter outros medicamentos na mesma receita) e é obrigatória a introdução de certos dados tais como a identificação do doente ou do seu representante, o número da prescrição, a identificação da farmácia, a data da dispensa e o nome do medicamento. Posteriormente é impresso um documento com as informações da dispensa e a assinatura do utente que é arquivado, ao contrário do que acontece numa farmácia civil onde este tem que ser remetido ao Infarmed. Ainda assim, as informações relativas à dispensa terão que ser enviadas ao Infarmed até ao dia 8 do mês a seguir à dispensa, para fins de controlo [8, 14].

5.3. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Englobam-se nesta categoria os medicamentos que não se enquadrem em nenhuma das condições previstas para os MSRM anteriormente mencionadas [12]. A grande maioria dos MNSRM não é comparticipada salvo algumas exceções relacionadas com a saúde pública. Estes podem ser vendidos tanto em farmácias como em outros pontos de venda autorizados. Nas raras exceções em que um destes medicamentos seja comparticipado a sua venda apenas poderá ser feita numa farmácia com preços que seguem regras semelhantes aos MSRM. Os restantes MNSRM estão sujeitos a um regime de fixação de preço de venda ao armazenista (PVA) livre, onde somente as margens máximas se encontram delimitadas [22,23].

Por não necessitarem de receita médica para serem adquiridos estão muito associados à automedicação e destinam-se à resolução de problemas de saúde menores. Não são contudo isentos de riscos para a saúde e é essencial que apenas sejam utilizados quando necessário e da forma correta. Embora a escolha destes medicamentos recaia sobre o utente o farmacêutico tem o dever de se certificar que o utente tem conhecimento de toda a informação para um uso racional. Muitas vezes o utente dirige-se à farmácia em busca de uma recomendação para tratar um problema de saúde e outras vezes procura um produto específico. Em todo o caso é necessário que o farmacêutico assegure que este leva o produto mais indicado para o seu problema e proceda ao devido aconselhamento, com as devidas indicações acerca da posologia, dos possíveis efeitos secundários e das possíveis interações medicamentosas ou alimentares.

5.4. Outros produtos farmacêuticos

5.4.1. Medicamentos e produtos veterinários

Os medicamentos de uso veterinário são, de acordo com o Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho, “*um bem público e recursos cruciais para a defesa da saúde e do bem-estar dos animais e para a proteção da saúde pública*”. Estes destinam-se ao uso animal e à promoção da sua saúde, mas relacionam-se também com a saúde humana no sentido em que permitem diminuir o risco de transmissão de doenças de carácter zoonótico. É obrigatório por lei que apresentem no rótulo de forma destacada e em fundo verde a menção “USO VETERINÁRIO”[24].

Na farmácia do LMPQF os medicamentos e produtos de uso veterinário são pouco solicitados pelos utentes e por isso não é comum que estes existam em *stock*. Ainda assim a farmácia preocupa-se em fazer a sua encomenda sempre que um dos utentes se mostre interessado.

5.4.2. Medicamentos manipulados

Entende-se por medicamento manipulado “*qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico*” [25]. Estão divididos em duas categorias consoante são preparados segundo uma receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina ou são preparados segundo indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário. Os primeiros são designados formas magistrais enquanto os segundos são designados preparados oficiais [26].

Para garantir a qualidade dos medicamentos manipulados devem ser cumpridas as boas práticas dos medicamentos manipulados. Estas estipulam que se deve fazer o registo do procedimento indicando também as quais as matérias-primas usadas e as suas quantidades e ainda os seus respetivos lotes, prazos de validade e origem. Posteriormente, se necessário procedem-se a ensaios para verificar se as especificações estão conformes. No final do processo o manipulado é acondicionado e rotulado [25,26].

Apesar de na farmácia do LMPQF se preparar um número reduzido de medicamentos manipulados tive a oportunidade de participar na preparação dos que foram preparados auxiliando a Dr.^a Rita Pereira.

5.4.3. Produtos cosméticos e de higiene corporal

Os produtos cosméticos e de higiene corporal são produtos de uso tópico que se destinam a limpar, perfumar, melhorar o aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais nas várias superfícies corporais nomeadamente a epiderme, as unhas, os sistemas piloso e capilar, os lábios e os órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais [27].

Existe no mercado uma imensa variedade deste tipo de produtos e cabe a cada farmácia fazer uma seleção dos seus produtos. Devido à enorme diversidade de problemas que podem afetar as várias superfícies corporais e da cada vez maior preocupação da população com a sua saúde e aspeto físico, estes são produtos de grande interesse por parte da indústria farmacêutica. Surge assim uma enorme diversidade de cosméticos e produtos de higiene corporal de várias marcas, sendo muitos deles muito específicos para cada problema. Isto torna difícil o processo de seleção dos produtos a adquirir pela farmácia. A sucursal do Porto tem várias linhas de produtos que escolhe tendo em conta as necessidades mais comuns e principais dos utentes e as vantagens para a farmácia.

Enquanto estagiária, aprendi muito acerca da área de cosmética e higiene corporal recorrendo à pesquisa de informação detalhada acerca dos produtos existentes e esclarecendo-me também junto das farmacêuticas.

5.4.4. Suplementos alimentares

Um suplemento alimentar é definido como um género alimentício usado no complemento ou suplementação de uma alimentação normal. Podem apresentar diversas formas e fornecem vários nutrientes tais como vitaminas, fibras, minerais, ácidos gordos essenciais, aminoácidos e extratos de plantas. São importantes sobretudo em situações em que um indivíduo careça destes nutrientes o que pode acontecer devido a uma alimentação incorreta ou devido a determinadas patologias [28].

Ao contrário do que acontece com os medicamentos em que a entidade reguladora é o Infarmed, no caso dos suplementos é Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) [29].

Na Farmácia Militar os suplementos mais comercializados estão na maioria das vezes relacionados com a melhoria das funções cognitiva e cardiovascular.

5.4.5. Produtos para alimentação especial

De acordo com o Decreto-Lei nº 227/99, de 22 de junho os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial são definidos como “os produtos alimentares que, devido à sua composição ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos géneros alimentícios de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e são comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo”. Ainda de acordo com o mesmo Decreto-Lei uma alimentação especial é aquela responde às necessidades das pessoas englobadas nas seguintes categorias:

- Aquelas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontra perturbado;
- As que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar particulares benefícios da ingestão controlada de certas substâncias contidas nos alimentos;
- Lactentes ou crianças de 1 a 3 anos de idade em bom estado de saúde.

Os produtos pertencentes às duas primeiras categorias podem ser qualificados como dietéticos. Por sua vez, estes podem ser produtos de valor energético reduzido ou de valor energético elevado. Estes produtos hipo e hipercalóricos são muito úteis para pessoas fragilizadas como idosos ou para desportistas, pois permitem que as suas necessidades proteicas e energéticas sejam satisfeitas de uma forma que não seria possível com a sua alimentação habitual [30].

5.4.6. Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos correspondem a uma vasta gama de produtos com os mais diversos fins. Estes incluem instrumentos, aparelhos, equipamentos, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação. Quanto aos seus fins destinam-se à prevenção, diagnóstico ou tratamento de uma doença humana, compensação uma lesão ou uma deficiência, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico ou ainda para controlo da conceção [31]. Distinguem-se dos medicamentos por não exercerem o seu efeito através de mecanismos farmacológicos, imunológicos ou metabólicos. Estão classificados nas classes i, iia, iib e iii de acordo com o potencial risco, em que a classe i é a que representa menores riscos para a saúde e a classe iii a que represente maiores riscos [32].

Na Sucursal do Porto, diariamente eram dispensados vários dispositivos médicos tais como fraldas, meias de compressão elásticas, material de penso, soluções oculares e canadianas, entre muitos outros. É ainda importante referir que a sucursal tem um protocolo de colaboração com o Serviço de Medicina Dentária / Estomatologia do HFAR/PP no qual desempenha um papel importante no circuito de próteses e material de implantologia.

6. Outros serviços prestados na farmácia

6.1. Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

A sucursal do Porto está devidamente equipada com os materiais e protocolos necessários para uma correta e segura medição de vários parâmetros bioquímicos e fisiológicos nomeadamente glicose, triglicerídeos, colesterol, pressão arterial e frequência cardíaca. Esta medição é efetuada no gabinete de aconselhamento farmacêutico, uma área com maior privacidade. Desta forma é proporcionado um melhor ambiente para uma conversa com o doente com o intuito de conhecer os seus problemas e prestar o melhor serviço de aconselhamento possível.

Durante o meu estágio, por diversas vezes fiz as medições destes parâmetros sempre acompanhadas de aconselhamento farmacêutico. Notei que é muito importante perguntar ao utente que tipo de medicação toma e de que forma para assim verificar se esta está a ser eficaz no controlo dos parâmetros medidos. É também importante fazer outras perguntas no sentido de verificar se a medicação esta a ser segura e se o doente faz o seu uso correto. Muitas outras vezes o aconselhamento prendeu-se mais com hábitos saudáveis de vida como a dieta e o exercício físico.

6.2. Valormed

Num período em que são crescentes as preocupações ambientais e com o futuro do planeta é importante que hajam sistemas e programas protejam o ambiente de contaminação com medicamentos como é o caso do programa Valormed que está implementado na farmácia do LMPQF. A Valormed é uma sociedade sem fins lucrativos que faz a gestão de resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Esta sociedade resulta da colaboração entre a indústria farmacêutica, distribuidores e farmácias que em conjunto são responsáveis pela recolha e tratamento dos resíduos de medicamentos, conduzindo a um processo de recolha e tratamento seguros [33].

Cabe ao farmacêutico sensibilizar os cidadãos que se dirigem à farmácia para a importância de efetuarem uma inspeção periódica de todos os medicamentos que possuem nas suas casas e entregarem os resíduos de medicamentos que já não são utilizados ou se encontram fora de prazo.

7. Atividades desenvolvidas

Os primeiros tempos que passei na farmácia foram sobretudo dedicados à compreensão de como todo o espaço está organizado e de como as várias atividades se processam. Esta fase requereu uma observação atenta, e fui também muito orientada pelos vários membros da equipa. Posteriormente comecei a realizar as diversas tarefas rotineiras da farmácia. Uma das primeiras foi a verificação dos stocks comparando a informação relativa ao número de existências e validade presente no sistema informático com a informação real. Também desde uma fase muito inicial, por já ter alguma experiência adquirida na participação de vários rastreios, pude realizar a medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos com o respetivo aconselhamento. Ainda desde o início do estágio participei na receção e armazenamento de encomendas. O atendimento ao público foi uma atividade que desenvolvi de uma forma gradual, inicialmente apenas de forma observacional, depois de forma prática primeiramente com acompanhamento, mas com ganho progressivo de autonomia. A partir do momento que passei a ser autónoma no atendimento passei também a fazer as encomendas dos produtos que os utentes pretendiam adquirir, mas que não se encontravam disponíveis no momento. Quanto às restantes encomendas de reposição de stocks acompanhei as farmacêuticas responsáveis por esta tarefa e acompanhei ainda todo o processo envolvendo as devoluções. Tive ainda a oportunidade de verificar como se executa na farmácia toda a organização e conferência de receituário. Finalmente auxiliei sempre quando era necessária a preparação de manipulados.

PARTE II: Temas desenvolvidos durante o estágio

1. Uso racional do medicamento

1.1. Contextualização

Os medicamentos são hoje um dos mais importantes recursos que a humanidade usufrui. São parte fundamental de qualquer sistema de saúde e têm impacto significativo na qualidade de vida das pessoas. No entanto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de metade de todos os medicamentos são inadequadamente prescritos, dispensados ou vendidos. Estima ainda que cerca de 50% dos doentes não toma corretamente a sua medicação [34]. Isto leva a falhas na terapêutica, com prejuízo para a saúde dos doentes, bem como a um desperdício de recursos, com impacto económico significativo. É por isso de maior importância estudar e conhecer as causas relacionadas com este problema e analisar as várias formas de atuação possíveis para o combater.

No contacto com a população, quer no contexto do estágio, quer fora deste contexto, nota-se uma desinformação generalizada acerca da importância da correta utilização do medicamento. Nos casos mais extremos verifica-se que há pessoas com um elevado grau de ceticismo em relação aos efeitos benéficos dos medicamentos e ainda que há pessoas sem perceção das consequências negativas que um uso excessivo pode acarretar e que acreditam que os medicamentos são a solução para qualquer problema de saúde desprezando a prevenção das doenças e os hábitos de vida saudáveis. Além disso, verifica-se que uma grande parte da população sabe que os medicamentos podem ajudar em diversas situações e que são necessárias precauções, mas não sabe concretamente quais as precauções a tomar. Desta forma considerei pertinente eleger o tema “Uso Racional do Medicamento” para desenvolver projetos no âmbito do estágio. Tratando-se de um tema muito abrangente decidi desenvolver mais aprofundadamente subtemas de especial relevância como a automedicação e as resistências aos antibióticos devidas ao seu uso incorreto.

A componente prática do trabalho consistiu na elaboração de um inquérito com o intuito de compreender melhor as causas do problema e a visão da população em relação ao tema (Anexo 1) e ainda na elaboração de panfletos informativos com os principais conhecimentos que qualquer cidadão deve possuir para que haja uma utilização responsável de medicamentos (Anexo 2).

1.2. Introdução

Os medicamentos contribuem para a melhoria da qualidade de vida da população, reduzindo a doença e a mortalidade. Contudo a sua incorreta utilização compromete os seus efeitos benéficos na cura de doenças ou alívio de sintomas e pode agravar o estado de saúde de um doente. Uma utilização incorreta leva ainda à existência de um potencial não aproveitado no investimento que se faz em medicamentos, com perdas económicas significativas. Torna-se desta forma fundamental que a sua utilização seja otimizada, a fim de assegurar o custo-efetividade do sistema de saúde e o maior benefício para a saúde do cidadão.

A promoção de um uso racional do medicamento requer esforços e cooperação entre os vários profissionais de saúde incluindo médicos e farmacêuticos, os cidadãos e até mesmo os decisores políticos e é necessária uma compreensão sobre os aspetos que levem a uma otimização da utilização por parte de todos [35, 36].

1.3. Uso racional do medicamento – o conceito

Segundo a OMS O “Uso Racional do Medicamento” corresponde à situação em que os doentes recebem a medicação apropriada às suas necessidades clínicas, nas doses que as suas condições individuais requerem, num período de tempo adequado e com o menor custo possível para os próprios doentes e para a restante comunidade [37]. O uso irracional de um medicamento pode estar relacionado com qualquer uma das fases do ciclo do uso medicamento, nomeadamente diagnóstico, prescrição, dispensa e adesão do doente (Figura 1) [38].

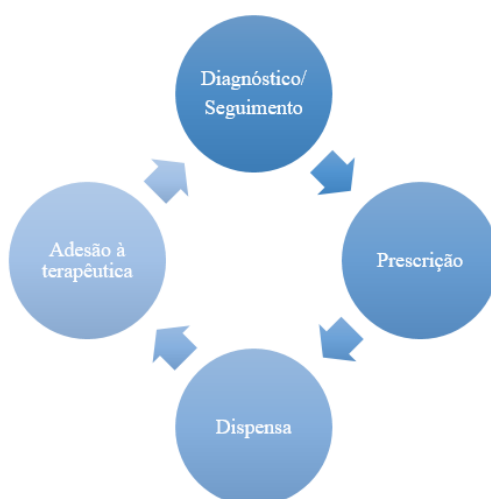


Figura 1. Ciclo do uso do medicamento (adaptado da referência [38])

O diagnóstico envolve identificar e definir os problemas que necessitam de intervenção. Um diagnóstico incorreto compromete desde uma fase inicial uma utilização adequada dos medicamentos. É de notar que para certos problemas de saúde a população recorre muitas vezes à automedicação, dispensando um diagnóstico médico. Nestes casos o papel de um profissional de saúde, como um farmacêutico, pode ser essencial no auxílio à identificação correta do problema e os cidadãos devem consciencializar-se da importância de recorrer a estes profissionais. Após o estabelecimento de um diagnóstico, segue-se a escolha da terapêutica adequada, que poderá ser farmacológica ou não. Numa terapêutica farmacológica a prescrição deve ser baseada numa análise de risco-benefício tendo em conta fatores relacionados com os medicamentos e com o doente, envolvendo também outras questões como disponibilidade e custo [39,40]. Os fatores farmacológicos que podem influenciar a seleção incluem evidências de segurança e eficácia, bem como propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Por exemplo, um medicamento com um regime de dose única diária pode ser preferível a um com doses múltiplas. Quanto aos fatores do doente que podem influenciar o processo de seleção de medicamentos, estes incluem o seu estado fisiológico (por exemplo gravidez, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, entre outros) e a sua suscetibilidade a efeitos secundários, bem como a existência de uma possível terapêutica já em curso, o que pode conduzir à ocorrência de interações medicamentosas [41]. Mais uma vez, é de notar que em casos de automedicação não existe prescrição médica e a escolha do medicamento recai sobre os cidadãos que na maioria das vezes não têm conhecimentos científicos necessários para tomar a opção mais adequada. O papel do farmacêutico pode nestes casos ser preponderante para fazer recomendações que conduzam à seleção do medicamento mais apropriado. A seguinte etapa é a dispensa onde os conhecimentos técnico-científicos por parte do dispensador são extremamente importantes para cruzar informações e identificar possíveis lacunas na prescrição e para fazer as recomendações necessárias. A interação entre o responsável pela dispensa e o doente é também fundamental, podendo afetar a forma como os medicamentos são usados. No ato da dispensa é crucial que o utente receba toda a informação necessária para uma correta utilização do medicamento de modo a alcançar os benefícios desejados. Se este compreender importância de tomar os medicamentos, se valorizar os riscos da não adesão e se puder seguir as instruções corretamente a existirá uma melhor adesão à terapêutica [42]. É ainda muito importante que haja avaliações periódicas durante a toma da medicação no sentido de monitorizar os efeitos a nível da eficácia e segurança e se necessário reformular a terapêutica.

1.4. Fatores que contribuem para um uso irracional de medicamentos

Existem muitos fatores que contribuem para um uso irracional de medicamentos. Esses fatores podem estar relacionados com qualquer uma das etapas do ciclo de uso de medicamentos e podem ser com os doentes, os prescritores, o sistema de saúde, a regulamentação existente ou com a combinação desses fatores [43,44].

A desinformação de certos doentes pode levar a que estes tenham a percepção de que cada doença é facilmente tratada com um medicamento. Desta forma, podem exercer uma pressão indevida sobre os médicos para prescrever medicamentos, mesmo quando estes não são necessários. A influência de doentes na prescrição de certos medicamentos, tais como antibióticos, tem sido amplamente documentada [45]. Outras questões como a elevada carga de doentes e restrições de tempo que podem também contribuir para uma avaliação errada do estado de saúde do doente e conseqüentemente para uma prescrição incorreta [46].

Existem ainda diversas atividades promocionais e publicitárias por partes das indústrias que podem ter influência num uso irracional [47].

Além disso, um dos principais obstáculos ao uso racional de medicamentos é a falta de adesão à terapêutica. A falta de adesão é um problema multidimensional determinado pela interação de vários fatores. Estes foram categorizados pela OMS em:

- Socioeconômicos: As pessoas que têm apoio social da família, amigos ou cuidadores para auxiliar nos regimes de medicação têm melhor adesão ao tratamento. Ambientes de vida instáveis, acesso limitado aos cuidados de saúde, falta de recursos financeiros, custo de medicamentos e horários de trabalho onerosos têm sido associados à diminuição das taxas de adesão;
- Fatores relacionados com prestador de cuidados, o doente e o sistema de saúde: A relação entre o doente e o médico ou o responsável pela dispensa dos medicamentos é um dos fatores mais importantes relacionados com o sistema de saúde com impacto na adesão. A falta de comunicação sobre os benefícios, instruções de uso e efeitos adversos dos medicamentos pode contribuir para a não adesão, especialmente em idosos com problemas de memória;
- Fatores relacionados com a facilidade de administração e percepção de melhoria: A administração de medicamentos durante longos períodos de tempo como acontece com muitas doenças crônicas está frequentemente associada à diminuição da adesão à terapêutica ao longo do tempo. Nestes casos geralmente o doente apresenta poucos ou até mesmo nenhuns sintomas e a sua ausência torna-se uma barreira à percepção da importância da continuidade do tratamento. É importante que o doente entenda a doença e o que acontecerá se ela não for tratada, mesmo na ausência de sintomas.

- Fatores relacionados com a terapêutica: A complexidade do regime de medicação que inclui o número de medicamentos e o número de doses diárias necessárias, a duração da terapêutica, terapêuticas que são inconvenientes ou interferem com estilo de vida das pessoas e ainda os efeitos adversos da medicação têm sido associados à diminuição da adesão.
- Fatores relacionados com o doente: deficiências físicas e limitações cognitivas podem aumentar o risco de não adesão sobretudo em idosos. A falta de conhecimento sobre a doença e as razões pelas quais a medicação é necessária, a falta de motivação, a reduzida independência e o abuso de substâncias são razões associadas à diminuição da adesão à terapêutica [48].

Com o intuito de conhecer melhor a perceção da população acerca do que é o uso racional do medicamento e compreender os fatores que contribuem para um uso irracional principalmente a nível do doente, no âmbito do projeto de estágio, procedi à realização de inquéritos (Anexo 1). Foram inquiridas 107 pessoas e das respostas obtidas constatou-se que 66% são do sexo feminino e 44% do sexo masculino. No que toca às idades e à constituição da amostra, a maioria encontra-se entre os 30 e os 49 anos (38,3%), seguidos dos 50 aos 69 (30,8%), dos 18 aos 29 (21,5%), e dos com idade igual ou superior a 70 (9,3%), como se verifica na Figura 2.

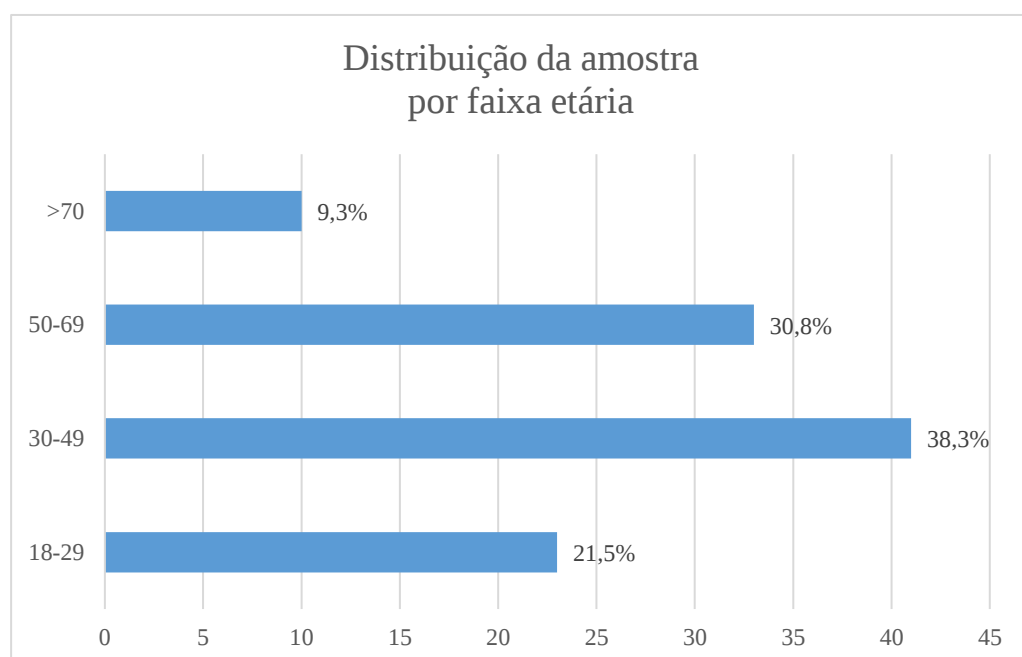


Figura 2. Distribuição da amostra dos inquéritos por faixa etária

Relativamente às respostas ao inquérito, os resultados obtidos estão presentes na Figura 3 e na Figura 4.

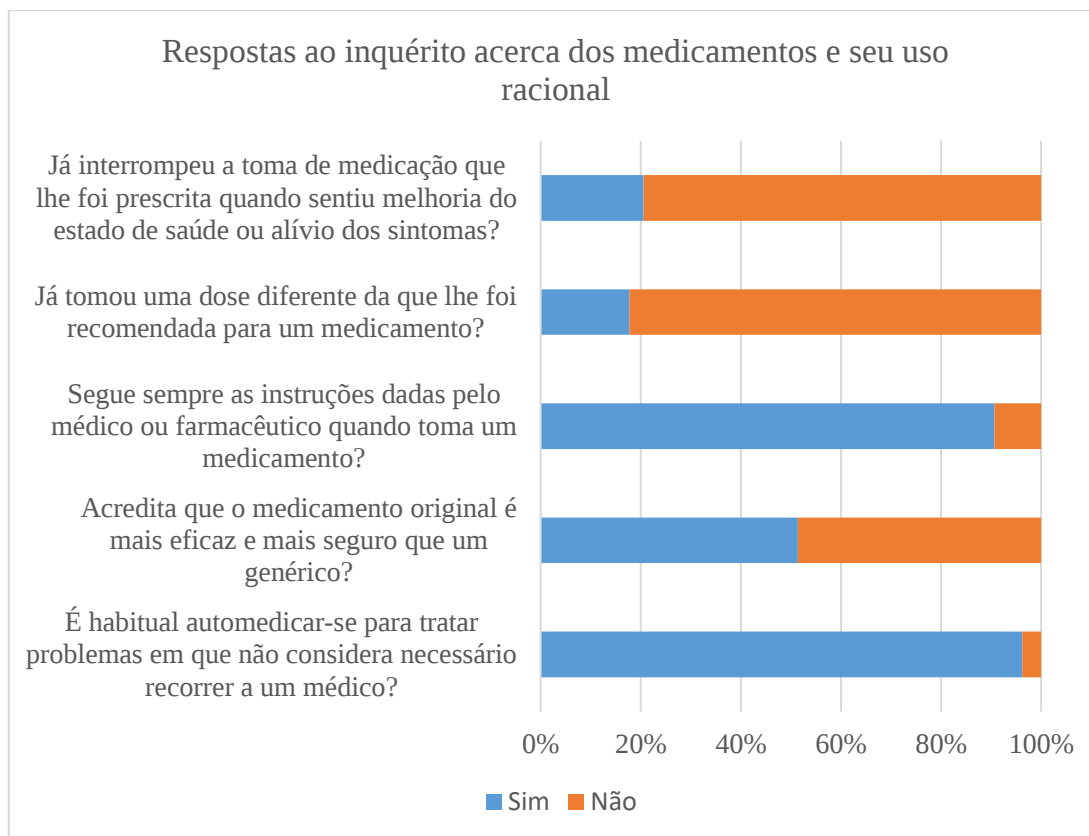


Figura 3. Análise das respostas ao inquérito acerca dos medicamentos e seu uso racional

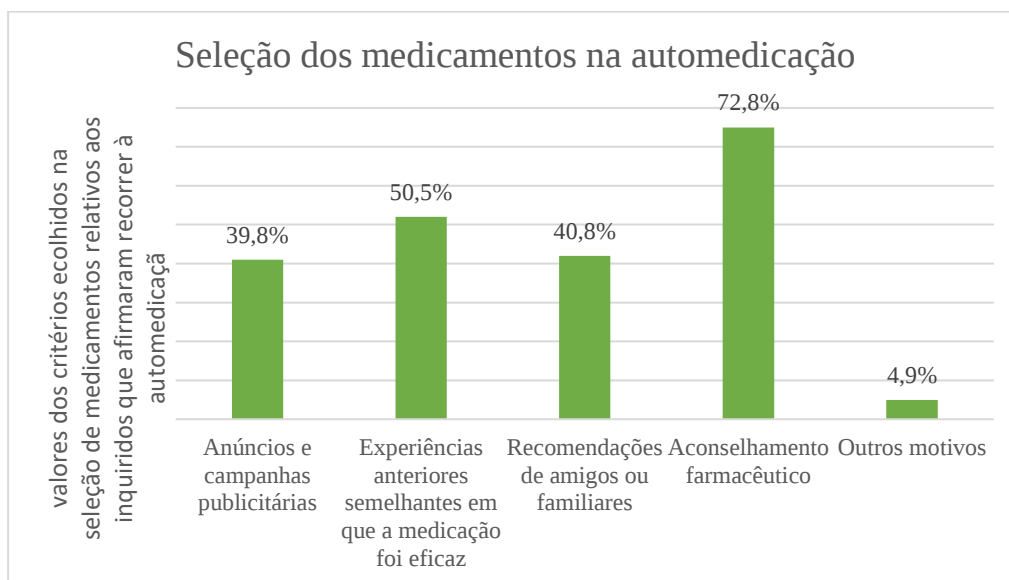


Figura 4. Análise das respostas ao inquérito acerca da seleção dos medicamentos na automedicação

Desta forma verifica-se que a grande maioria da população inquirida (96,3%) recorre à automedicação para tratar problemas menores em que não considera ser necessária uma visita médica. Embora haja muitos MNSRM que podem ser tomados sem prescrição médica, é muito importante que as pessoas os usem de forma correta, o que muitas vezes necessita instruções por parte de um profissional de saúde. Dos inquiridos que responderam que é habitual automedicarem-se 72,8% responderam que para o efeito recorrem a aconselhamento farmacêutico. É de notar que nesta situação as pessoas puderam optar por selecionar mais que uma opção de resposta, havendo muitas que apontaram várias razões para a escolha dos medicamentos. Na escolha da medicação o segundo principal critério utilizado corresponde às experiências anteriores semelhantes em que a medicação foi eficaz (50,5%), seguindo-se as recomendações de amigos e familiares (40,8%), anúncios e campanhas publicitárias (39,8%) e ainda outros motivos (4,9%).

O inquérito revelou também que 55% das pessoas acredita que um medicamento original é mais seguro e eficaz que um genérico. Assim, é provável que muitas pessoas optem frequentemente pelo medicamento original, o que se vai traduzir no desaproveitamento do potencial de poupança com os genéricos.

Grande parte dos inquiridos revelou que segue as instruções dadas pelo médico ou farmacêutico (90,7%), revelando que existe a consciencialização da importância de uma correta utilização. Ainda assim, é importante saber se o utente compreendeu toda a informação que lhe foi fornecida e não tem uma falsa percepção de que está a seguir as indicações corretamente. Além disso, 9,3% dos inquiridos responderam que não seguem sempre as instruções, o que coloca em risco a segurança e a eficácia da terapêutica, pelo que este valor não pode ser menosprezado.

Verificou-se que 17,8% dos inquiridos afirmou que já tomou uma dose diferente daquela que lhe foi recomendado. Este é um problema que pode estar muitas vezes associado ao aparecimento de efeitos adversos devido a doses superiores às recomendadas. Se a dose for inferior à recomendada é provável que a terapêutica se revele pouco eficaz.

O inquérito revelou ainda que 20,6% das pessoas admitiu que já interrompeu a toma de medicação que lhe foi prescrita quando sentiu melhoria do estado de saúde ou alívio dos sintomas. Este problema está muitas vezes relacionado com situações que necessitam tratamentos prolongados (como em muitos casos de doenças crónicas) e poderá manifestar-se na não eficácia da terapêutica e agravamento dos problemas de saúde. É também um problema particularmente importante quando os medicamentos em questão são antibióticos, o que pode culminar no aparecimento de bactérias resistentes aos antibióticos.

1.5. Impacto do uso irracional de medicamentos

O impacto do uso de medicamentos irracionais pode ser muito diverso. Os principais potenciais impactos do uso irracional de medicamentos encontram-se resumidos na Figura 5.

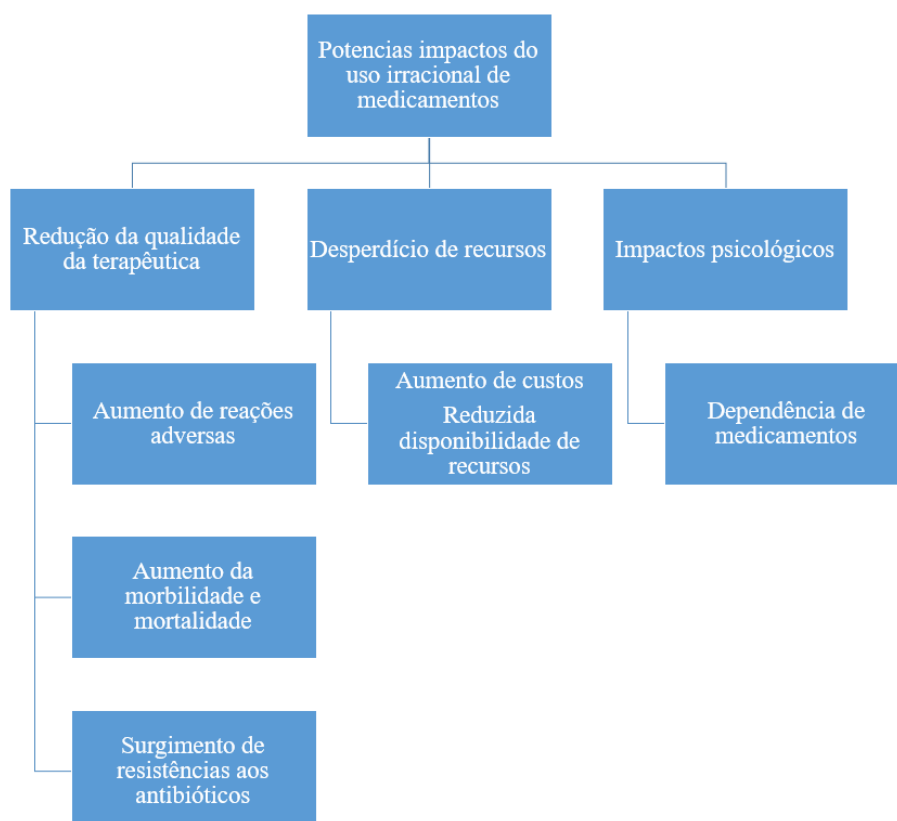


Figura 5. Potenciais impactos do uso irracional de medicamentos (adaptado da referência [38])

Uma das principais consequências é o aumento da ocorrência de reações adversas quando os medicamentos são usados inadequadamente, sobretudo em doentes geriátricos ou em indivíduos com comorbidades que podem apresentar comprometimento das suas funções fisiológicas [49].

Um uso inadequado de antibióticos, é um dos principais fatores subjacentes ao aparecimento de bactérias resistentes a nível global [50]. A utilização de antibióticos em níveis subterapêuticos contribui para o desenvolvimento de resistência a antibióticos através da promoção de alterações genéticas, incluindo alterações na expressão génica e mutagénese [51]. A ocorrência de resistência antimicrobiana é uma ameaça com potencial para levar a um retrocesso no tratamento das doenças infecciosas havendo o risco de que aumentem os casos de mortes por infeções bacterianas à semelhança do que acontecia antes da descoberta dos antibióticos [52].

A prescrição irracional também pode expor os doentes a um risco de desenvolver dependência de certos medicamentos, como analgésicos ou ansiolíticos. Além disso uma prescrição indiscriminada pode exercer um efeito psicológico nos doentes que pode levar à conclusão de que existe cada doença é facilmente tratada por um medicamento, causando assim um ciclo de demanda excessiva por medicamentos acompanhado por um menosprezo da prevenção de doenças e dos hábitos de vida saudáveis.

Além disso, o uso inadequado de medicamentos conduz ao desperdício de recursos de saúde, o que pode reduzir a disponibilidade de outros medicamentos ou aumentar o custo do tratamento. A OMS estima que o uso racional de medicamentos pode resultar num aumento de 50% a 70% de custo-eficiência em gastos com medicamentos [53].

1.6. Automedicação

1.6.1. Introdução

A automedicação é uma das principais formas de autocuidados. Envolve a utilização de medicamentos pelo consumidor para tratar distúrbios autorreconhecidos, sintomas, doenças recorrentes ou pequenos problemas de saúde [54-56]. Tradicionalmente, a automedicação tem sido definida como “a toma de medicamentos, produtos naturais ou remédios caseiros por iniciativa própria, ou por conselho de outra pessoa, sem consultar um médico” [57]. As principais fontes de informação para quem pretende automedica-se são provenientes de família, amigos, vizinhos, farmacêuticos, medicamentos prescritos anteriormente, ou sugestões de um anúncio publicitário. Hoje em dia, a automedicação deve ser vista como o “desejo e a capacidade das pessoas desempenharem um papel inteligente, independente e informado, não apenas em termos de tomada de decisões, mas também em todas as atividades com objetivos preventivos, de diagnóstico e terapêuticos que lhes dizem respeito” [57 - 59].

Embora a automedicação ajude a reduzir o custo do tratamento, seja mais cómoda em termos de tempo de viagens e permita dispensar consulta médica, existem outros problemas quando esta não é feita de forma informada e responsável. Pode aumentar o risco de reações adversas, infeções bacteriana, hipersensibilidade, e pode ainda mascarar sintomas de um problema mais grave, atrasando um diagnóstico correto [60 - 63]. A resistência antimicrobiana é um problema atual em todo o mundo, mas afeta sobretudo os países em desenvolvimento, onde os antibióticos estão disponíveis sem qualquer prescrição médica [64, 65]. Assim, a automedicação é um tema que merece destaque e em que é importante que a população tenha conhecimentos acerca de como proceder responsabilmente.

1.6.2. Razões para a automedicação

Cada vez mais doentes desejam ter um papel importante na manutenção da sua própria saúde e cada vez mais são capazes de controlar doenças crónicas pouco complicadas e recorrentes após diagnóstico médico adequado e com aconselhamento profissional ocasional. Muitas vezes estão relutantes em se submeter ao inconveniente de uma visita médica pelo que consideram que podem gerir a sua própria medicação quando já lhes foi fornecida a informação adequada [64]. A automedicação é muito comum e existem várias razões para tal [65]. O desejo de autocuidado, o sentimento de solidariedade para com os familiares, falta de tempo, falta de serviços de saúde, restrições financeiras, desinformação, propaganda extensiva e o fácil são responsáveis por uma tendência crescente de automedicação [66].

1.6.3. Vantagens e desvantagens

A automedicação apresenta diversos benefícios quer a nível individual, quer a nível de toda a comunidade. A nível individual permite um papel ativo por parte do doente nos seus próprios cuidados de saúde promovendo uma oportunidades de educação sobre questões específicas de saúde. Além disso é uma forma de autocuidados muito conveniente. A nível comunitário permite economizar recursos médicos escassos evitando que sejam utilizados em condições menores. Reduz também a pressão sobre os serviços médicos onde os recursos humanos muitas vezes são insuficientes e permite ainda aumentar a disponibilidade de cuidados de saúde para populações que vivem mais remotas, mais afastadas dos hospitais.

Contudo existem também vários potenciais riscos. Alguns dos riscos para a saúde individual dos doentes são um autodiagnóstico incorreto, uma escolha incorreta da terapia, ou uma administração incorreta e durante um período de tempo inadequado ou com uma dose inadequada. Além disso a desinformação e o desconhecimento científico podem fazer com que haja falhas no reconhecimento de contraindicações, interações, advertências e precauções. Podem surgir erros como não reconhecer que a mesma substância ativa já está a ser tomada através de um medicamento com nome diferente ou não relatar a automedicação atual durante uma consulta médica o que pode levar a dupla medicação com uma interação prejudicial. As consequências negativas de uma automedicação inadequada são a falha da terapêutica, a ocorrência de reações adversas, o risco de dependência e abuso e ainda o facto de em casos mais graves não haver uma procura imediata de aconselhamento profissional o que pode permitir o agravamento do problema. Em outras situações podem ainda estar a ser aliviados sintomas enquanto a doença que os está a

provocar não está a ser devidamente tratada. A nível da comunidade a automedicação pode resultar num aumento da carga de doença induzida por medicamentos e consequentemente no aumento despesa pública [67].

1.6.4. Prevenção de potenciais riscos associados à automedicação – papel do farmacêutico

Os profissionais de saúde têm um papel preponderante na prevenção dos riscos de automedicação. O farmacêutico desempenha um papel valioso na identificação, solução e prevenção de problemas relacionados com os medicamentos com o objetivo de alcançar resultados ideais para o doente. Os farmacêuticos têm responsabilidades na educação dos utentes acerca do uso adequado de medicamentos, que se destinam à automedicação. Para abordar adequadamente o problema do utente, o farmacêutico precisa iniciar o diálogo, fazendo várias perguntas para compreender o problema bem como o histórico de medicação suficientemente detalhado. O farmacêutico deve estar preparado e adequadamente equipado para realizar rastreios adequados para certas condições ou doenças específicas, sem interferir com a autoridade do prescritor. Deve também fornecer informações objetivas sobre os medicamentos e usar e interpretar fontes adicionais de informação para satisfazer as necessidades do utente. Assim o farmacêutico pode ajudar o doente a realizar a automedicação apropriada e responsável ou, quando necessário, encaminhar o doente para orientação médica. Como profissional de saúde, o farmacêutico deve participar em campanhas de promoção da saúde para aumentar a consciencialização sobre problemas de saúde e aconselhar as pessoas a fazer escolhas informadas sobre saúde, sem descurar a importância da prevenção que muitas vezes apenas requer hábitos de vida saudáveis evitando medidas farmacológicas [68].

Durante o estágio, a maioria dos utentes mostrou interesse nos panfletos que foram distribuídos. Muitos desses utentes referiram que iriam ter em conta toda a informação presente nos panfletos, nomeadamente que iriam recorrer mais vezes ao aconselhamento farmacêutico quando sentirem necessidade de tomar medicação.

1.7. Resistências aos antibióticos

1.7.1. Introdução

Os antibióticos podem ser citotóxicos ou citostáticos para os microrganismos, permitindo que as defesas naturais do corpo, como o sistema imunológico, os eliminem. Atuam através de

diversos mecanismos de ação tais como inibição da síntese de proteínas, ácido desoxirribonucleico (DNA), ácido ribonucleico (RNA), através de um agente desestabilizador da membrana, ou por outras ações específicas [69]. Diariamente os antibióticos salvam a vida de milhões de pessoas [70]. Existem muitos antibióticos diferentes que têm sido usados para fins terapêuticos ao longo do tempo. Após a sua descoberta os antibióticos foram considerados a “bala mágica” que era seletivamente direcionada para as bactérias responsáveis pela causa da doença, sem contudo afetar o hospedeiro. Alexander Fleming foi o responsável pela descoberta do primeiro antibiótico, a penicilina em 1928, mas foi também o primeiro que advertiu acerca dos riscos de uma potencial resistência à penicilina caso esta fosse usada em pequenas quantidades ou por um curto período de tempo [71]. O período dos anos 1950 a 1970 foi considerado como a era de ouro para a descoberta de novas classes de antibióticos [72]. Desde que foram descobertos, muitas novas classes de antibióticos foram produzidas. O aumento da demanda por antibióticos em muitos setores permitiu que estes se tornassem cada vez menos dispendiosos, o que promoveu diversos usos sendo que para além de tratarem infeções são também usados como promotores de crescimento em animais. Por outro lado, devido ao enorme e irresponsável uso dos antibióticos, têm surgido muitas estirpes resistentes [73]. O desenvolvimento de resistência a um antibiótico é um processo rápido, portanto, é uma grande preocupação [74]. O aparecimento de novos antibióticos tem sido acompanhado de uma forma proporcional ao desenvolvimento de estirpes resistentes e esses antibióticos. No entanto, a abordagem atual na luta contra as doenças causadas por bactérias é focada na modificação dos antibióticos existentes para combater a resistência de patógenos emergentes e reemergentes a nível global [72]. Ainda assim, novas resistências surgem frequentemente e trata-se de um problema com potencial para colocar muitas vidas em risco no futuro. Cada vez mais as pessoas agora estão cientes dos perigos causados pela resistência aos medicamentos disponíveis, no entanto, muito poucos tomam medidas pró-ativas para conter a resistência [75]. Portanto, a resistência aos antibióticos precisa ser combatida, sendo essencial educar os doentes e o público em geral.

1.7.2. Resistências aos antibióticos

Os antibióticos atuam inibindo ou provocando a morte aos microorganismos suscetíveis. Entre os biliões de germes que compõem a população de uma infeção, alguns são capazes de resistir à ação de um antibiótico. Desta forma estes organismos podem sobreviver e, enquanto as bactérias não resistentes morrem e cessam a sua replicação, estas continuarão a replicar-se e podem originar um novo grupo de microorganismos resistentes. As bactérias têm uma genética facilmente adaptável que lhes permite responder a uma vasta gama de ameaças ambientais, tais como a presença de moléculas de antibióticos que podem comprometer sua existência. Do ponto

de vista evolutivo, as bactérias usam duas estratégias genéticas principais para se adaptar e resistir à ação do antibiótico: mutações no (s) gene (s) frequentemente associadas ao mecanismo de ação do composto ou aquisição de DNA que confere de resistência através da transferência horizontal de genes. [76].

1.7.2.1. Disseminação da resistência

Populações em regiões longínquas do mundo, que nunca conheceram ou foram tratadas com antibióticos, ou que nunca tiveram contacto com pessoas tratadas com antibióticos, apresentaram resistência aos antibióticos. Assim demonstra-se que as bactérias disseminam as suas informações de resistência para além dos organismos iniciais. A informação genética contendo a resistência pode ser transportada no próprio cromossoma da bactéria ou em plasmídeos, levando a dois tipos de resistência a antibióticos, a cromossômica e a mediada pelo fator R (plasmídeos com o fator de resistência). Ambos os mecanismos podem ser exacerbados quando as sequências de ácido desoxirribonucleico (DNA) são transferidas de uma molécula para outra através de transposições. A resistência transponível pode ser a forma mais rápida e perigosa de disseminação, uma vez que permite que os genes de resistência se movam rapidamente entre os cromossomas e os fatores R e, portanto, no mundo microbiano em geral. Além disso, os fatores R podem se duplicar-se dentro da própria bactéria, originando várias cópias e aumentando desta forma o risco do uso de antibióticos [76]. As principais ameaças de resistência aos antibióticos encontram-se resumidas na Tabela 1.

Tabela 1. Principais ameaças de resistência aos antibióticos (adaptado da referência [76])

Principais ameaças de resistência aos antibióticos	
Ameaça	Efeito
Urgente	
<i>Clostridium difficile</i>	diarreia, colite
<i>Enterobacteriaceae</i> resistentes aos carbapenemos	dútiplos problemas entéricos
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	gonorreia
Severo	
<i>Acinetobacter</i> multirresistente	pneumonia adquirida em hospitais
<i>Campylobacter</i> resistente	diarreia, disenteria
<i>Candida*</i> resistente ao fluconazol	candidíase oral e vaginal
<i>Enterobacteriaceae</i> produtores de β -lactamases de espectro alargado	múltiplos problemas entéricos
<i>Enterococcus</i> resistentes à vancomicina	infecção no trato urinário, meningite
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente	sepsis
<i>Salmonella</i> não tifoide resistente	intoxicação alimentar
<i>Salmonella</i> serótipo <i>Typhi</i> resistente	febre tifóide
<i>Shigella</i> resistente	disenteria
<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à metilina (MRSA)	bacteremia, sepsis
<i>Staphylococcus pneumoniae</i> resistente	bacteremia, meningite, pneumonia, sepsis
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistente (MDR & XDR)	tuberculose
Alarmante	
<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à vancomicina	bacteremia, sepsis
<i>Streptococcus</i> Grupo A resistentes à eritromicina	bacteremia, pneumonia, sepsis
<i>Streptococcus</i> Grupo B resistentes à clindamicina	infecções
Fontes: CDC; The Economist	
*Todas são bactérias exceto <i>Candida</i> , que é um fungo	

1.7.2.2. Bactérias multirresistentes

A OMS afirma que “A resistência antimicrobiana ocorre quando microrganismos como bactérias, vírus, fungos e parasitas mudam de forma a tornar ineficazes os medicamentos usados para curar as infecções que estes causam. Quando os microrganismos se tornam resistentes à maioria dos antimicrobianos, são frequentemente designados por “superbactérias”. Trata-se de uma grande preocupação porque uma infecção resistente pode matar, pode espalhar-se para outras pessoas e impõe enormes custos para os indivíduos e a sociedade ”As chamadas “superbactérias” desenvolvem genes para a resistência que as protegem. Mutações genéticas podem permitir que estas produzam enzimas que inativam os antibióticos ou eliminam o alvo que os antibióticos devem atacar. Além disso podem acumular resistência desenvolvendo novos genes. Reproduzem-se rapidamente e diferentes espécies podem trocar genes, transferindo a sua capacidade de resistir aos antibióticos. Desta forma, os antibióticos perdem a sua capacidade de evitar o crescimento bacteriano e as bactérias podem crescer mesmo na presença de muitos antibióticos. As “superbactérias” dificultam o tratamento ou a cura de infecções que antes seriam facilmente tratadas [76].

1.7.3. Consequência da resistência aos antibióticos

Os microrganismos resistentes aos antibióticos são uma ameaça global que poderá ser responsável por um elevado número de infecções potencialmente fatais [77]. A OMS advertiu que uma no futuro infecções frequentes e pequenas lesões que atualmente são tratadas com antibióticos podem resultar em morte se nada for feito para lutar contra as resistências a estes medicamentos. Atualmente o problema já existe, mas teme-se que no futuro se agrave. Mais de 63.000 doentes dos Estados Unidos da América morrem todos os anos devido a infecções bacterianas adquiridas em hospitais [78]. Na Europa, estima-se que todos os anos, 25.000 doentes morrem devido a infecções bacterianas por multirresistentes [79]. Muitos países enfrentam o problema das infecções nosocomiais por *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*) com a disseminação de vários clones desta bactéria. As estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) estão rapidamente a espalhar-se a nível global [80]. Os custos estimados devido à infecção bacteriana multirresistente podem resultar em custos extras com a saúde e perdas de produtividade [79]. Várias evidências demonstram que o aumento do uso de antibióticos resulta numa associação positiva com uma maior prevalência de microrganismos resistentes, enquanto o seu uso reduzido está associado a menores taxas de resistência. Há evidências claras de que os doentes historicamente tratados com antibióticos estão mais propensos a desenvolver resistências [81]. Além disso, a readministração de antibióticos a partir do ciclo inicial acelera os mecanismos de resistência [82]. Os antibióticos estimulam a pressão seletiva para que as bactérias evoluam quando administrados com frequência ou irracionalmente.

1.7.4. Combate à resistência aos antibióticos e papel do farmacêutico

Um dos principais pontos de combate às resistências aos antibióticos prende-se com a prevenção da infecção. Evitar infecções, em primeiro lugar, reduz a quantidade de antibióticos que precisam ser usados e reduz a probabilidade de que a resistência se desenvolva durante a terapêutica. Existem várias formas de prevenir infecções resistentes aos medicamentos como a imunização, preparação segura de alimentos, lavagem das mãos e uso antibióticos conforme indicado e somente quando necessário. Além disso, prevenir infecções também evita a disseminação de bactérias resistentes. O farmacêutico, devido à sua proximidade com o público pode educar a população acerca das várias medidas preventivas de uma infecção.

A monitorização das infecções é também um ponto importante. Reunir dados acerca de resistências, causas de infecções e verificar se há fatores de risco que levaram algumas pessoas a

contrair uma infecção resistente pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias específicas para prevenir essas infecções e evitar que as bactérias resistentes se espalhem.

Como a resistência aos antibióticos ocorre como parte de um processo natural no qual as bactérias evoluem, esta pode ser retardada, mas não interrompida. Portanto, serão sempre necessários novos antibióticos para acompanhar as bactérias resistentes, bem como novos testes de diagnósticos para acompanhar o desenvolvimento da resistência.

Talvez a ação mais importante para retardar o desenvolvimento e disseminação de infecções resistentes a antibióticos seja mudar a forma como os antibióticos são usados. Estima-se que cerca de 50% dos antibióticos utilizados quer em seres humanos quer em animais é desnecessário e inadequado e torna todos menos seguros [83]. Acabar com este consumo desnecessário e inadequado ajudaria muito a diminuir a disseminação de bactérias resistentes. Estes são utilizados de forma adequada e segura somente quando são necessários para tratar a doença, quando é feita a escolha do antibiótico certo e quando é administrado de forma correta. O farmacêutico tem, durante a dispensa de um antibiótico, a oportunidade de contribuir para o seu uso racional. Para isso deve dar todas as instruções para uma toma correta ressaltando sempre a importância da administração no tempo certo e com a duração certa, tal como foi prescrito. O farmacêutico tem também a oportunidade de dialogar e advertir acerca dos riscos de um uso irracional. Deve esforçar-se para consciencializar as pessoas de que muitas situações não necessitam de antibióticos evitando que estas exercem pressão sobre os médicos para que os prescrevam. Uma situação muito comum é a insistência das pessoas para que sejam tratadas com antibióticos quando têm gripe ou constipação e também nestes casos o farmacêutico pode educar a população ensinando que para estas doenças os antibióticos são ineficazes [83]. Os farmacêuticos podem assim ajudar a diminuir o aparecimento de resistências aos antibióticos, investindo na educação da população e advertindo que não está em causa apenas a saúde do utilizador, mas também a de outras milhares de pessoas e até mesmo gerações futuras.

Durante o estágio verifiquei que a maioria dos utentes não está ciente dos perigos que podem advir de um uso excessivo de antibióticos, sobretudo no que toca ao perigo que este uso representa não só para o doente a quem são administrados, mas principalmente para os que o rodeiam e para as gerações futuras. Notei que os conceitos de surgimento e disseminação de resistências são de difícil compreensão pela maioria dos utentes. Os panfletos distribuídos auxiliaram na consciencialização de que é importante restringir o uso de antibióticos ao estritamente necessário, embora muitos utentes se tivessem demonstrado relutantes a esta ideia.

Referências

1. Ordem dos farmacêuticos: Farmácia Comunitária. Disponível em <http://www.ordem-farmaceuticos.pt> [acedido em 10 de julho de 2018].
2. Associação Portuguesa de Estudantes de Farmácia: Farmácia comunitária. Disponível em <http://apef.pt/> [acedido em 10 de julho de 2018].
3. Exército Português: Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos. Disponível em <https://www.exercito.pt>
4. Diário da República Eletrónico: Decreto nº 3864, de 27 de fevereiro de 1918 – Farmácia Central do Exército. Disponível em <https://dre.pt> [acedido em 10 de julho de 2018].
5. Revista da Ordem dos Farmacêuticos: Revista n.º116. Disponível em rof.ordemfarmaceuticos.pt [acedido em 10 de julho de 2018]
6. Diário da República Eletrónico: Portaria nº 348/98, de 15 de Junho - Boas práticas de distribuição de medicamentos de uso humano e medicamentos veterinários. Disponível em <https://dre.pt> [acedido em 12 de julho de 2018]
7. Conselho Nacional da Qualidade (2009). Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). 3ª Edição. Ordem dos Farmacêuticos. Lisboa
8. Diário da República Eletrónico: Portaria nº 1034/2009, de 11 de setembro - Estabelece o regime jurídico da Assistência na Doença aos Militares das Forças Armadas. Disponível em <https://dre.pt> [acedido em 12 de julho de 2018]
9. Diário da República Eletrónico: Decreto-lei nº 307/2007, de 31 de agosto – Regime jurídico das farmácias de oficina. Disponível em <https://dre.pt> [acedido em 12 de julho de 2018].
10. Carvalho M (2013). A gestão em farmácia comunitária: metodologias para otimizar a rentabilidade da farmácia. Monografia apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa
11. Infarmed: Portaria nº981/98, de 8 de junho – Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos. Disponível em <http://www.infarmed.pt> [acedido em 12 de julho de 2018].
12. Diário da República Eletrónico: Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. Disponível em <https://dre.pt> [acedido em 12 de julho de 2018].

13. Serviço Nacional de Saúde: Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Regime jurídico dos medicamentos de uso humano. Disponível em <https://www.sns.gov.pt> [acedido em 12 de julho de 2018].
14. Infarmed: Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. Disponível em <http://www.infarmed.pt> [acedido em 12 de julho de 2018].
15. Diário da República Eletrónico: Despacho n.º 2935-B/2016. 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. Disponível em <https://dre.pt> [acedido em 12 de julho de 2018].
16. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde: Receitas sem papel. Disponível em <http://spms.min-saude.pt> [acedido em 12 de julho de 2018].
17. 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. Disponível em: <http://www.infarmed.pt> [acedido em 12 de julho de 2018].
18. Diário da República Eletrónico: Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho. Disponível em <http://dre.pt> [acedido em 12 de julho de 2018].
19. Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. (2015). Manual de Relacionamento de Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. Lisboa
20. Jacinto A, Oliveira-Martins S (2015). Substâncias Psicoativas: Problemática, estudo da legislação atual e da sua adequação face à realidade. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*; 7:110-116
21. Infarmed: Psicotrópicos e Estupefacientes. Disponível em <http://www.infarmed.pt> [acedido em 15 de agosto de 2018].
22. Infarmed: Automedicação. Disponível em <https://www.infarmed.pt> [acedido em 15 de agosto de 2018].
23. Diário da República Eletrónico: 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. Disponível em <http://dre.pt> [acedido em 15 de agosto de 2018].
24. Infarmed: Decreto -Lei n.º 148/2008 de 29 de julho. Disponível em <https://www.infarmed.pt> [acedido em 15 de agosto de 2018].

25. 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. Disponível em <https://www.infarmed.pt> [acedido em 15 de agosto de 2018].
26. Infarmed: Manipulados. Disponível em <https://www.infarmed.pt> [acedido em 15 de agosto de 2018].
27. Infarmed: Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. Disponível em <https://www.infarmed.pt> [acedido em 15 de agosto de 2018].
28. Direção Geral de Alimentação e Veterinária: Suplementos alimentares. Disponível em <http://www.dgv.min-agricultura.pt> [acedido em 15 de agosto de 2018].
29. Diário da República Eletrónico: Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. Disponível em <https://dre.pt> [acedido em 15 de agosto de 2018].
30. Ministério da saúde: Decreto de lei n.º 227/99, de 22 de junho. Disponível em www.sg.min-saude.pt. [acedido em 15 de agosto de 2018].
31. Infarmed: Dispositivos Médicos. Disponível em <https://www.infarmed.pt> [acedido em 22 de agosto de 2018].
32. Diário da República: Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Disponível em <https://dre.pt> [acedido em 22 de agosto de 2018].
33. Valormed. Farmácia Comunitária. Disponível em <http://www.valormed> [acedido em 1 de setembro de 2018].
34. World Health Organization. The world medicines situation. Disponível em <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20054en/s20054en.pdf> [acedido em 1 de setembro de 2018].
35. Almarsdottir AB, Traulsen JM (2005). Rational use of medicines-an important issue in pharmaceutical policy. *Pharmacy world & science*; 27: 76–80.
36. Seiter A (2010). *A practical approach to pharmaceutical policy*. Washington, D.C : World Bank. Disponível em: <http://documents.worldbank.org/curated/en/751541468325451548/pdf/552030PUB0Phar10Box349442B01PUBLIC1.pdf> [acedido em 1 de setembro de 2018].
37. World Health Organization Rational use of drugs: A review of major issues; Proceedings of the Conference of Experts; Nairobi, Kenya. 22–29 November. Disponível em https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/62311/WHO_CONRAD_WP_RI.pdf?sequence=1&isAllowed=y. [acedido em 1 de setembro de 2018].

38. Ofori-Asenso R, Agyeman AA (2016). Irrational Use of Medicines-A Summary of Key Concepts. *Pharmacy (Basel)*; 4 (4): 35.
39. Maxwell SR (2016). Rational prescribing: the principles of drug selection. *Clinical Medicine*; 16 (5): 459–464.
40. Briesacher BA, Gurwitz JH, Soumerai SB (2007). Patients At-Risk for Cost-Related Medication Nonadherence: A Review of the Literature. *Journal of General Internal Medicine*; 22 (6): 864-871.
41. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C (2001). A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics*; 23: 1296–1310.
42. Session Guide. Role of Dispensers in Promoting Rational Drug Use. Disponível em: http://archives.who.int/PRDUC2004/RDUCD/Session_Guides/role_of_dispensers_in_rational_d.htm [acedido em 10 de setembro de 2018].
43. Ofori-Asenso R, Brhlikova P, Pollock AM (2016). Prescribing indicators at primary health care centers within the WHO African region: A systematic analysis (1995–2015). *BMC Public Health*; 16: 724.
44. Gurbani N (2011) Problems and impact of irrational medicines: Use and tools & interventions to improve medicines use. *PharmaTimes*; 43: 7.
45. Rezal RS, Hassali MA, Alrasheedy AA, Saleem F, Yusof FA, Godman B (2015). Physicians’ knowledge, perceptions and behaviour towards antibiotic prescribing: A systematic review of the literature. *Expert Review of Anti-infective Therapy*; 13: 665–680.
46. Polage CR, Bedu-Addo G, Owusu-Ofori A, Frimpong E, Lloyd W, Zurcher E, et al (2006). Laboratory use in Ghana: Physician perception and practice. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*; 75: 526–531.
47. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N, et al (2010). Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians’ prescribing: A systematic review. *PLOS Medicine*; 7
48. Kalogianni A (2011). Factors affect in patient adherence to medication regimen. *Health Science Journal*; 5 (3): 157-158.
49. Hamilton HJ, Gallagher PF, O’Mahony D (2009). Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatrics*; 9: 5.
50. Lederberg J (2000). Infectious history. *Science*; 288: 287–293.
51. Ventola CL (2015). The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*; 40, 277–283

52. World Health Organization: Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Disponível em : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1. [acedido em 10 de setembro de 2018].
53. World Health Organization: World Medicines Strategy. Disponível em: <https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5416e/s5416e.pdf> [acedido em 10 de setembro de 2018].
54. Afolabi AO (2008). Factors influencing the pattern of self-medication in an adult Nigerian population, *Annals of African Medicine*; 7(3): 120-127.
55. Abdelmoneim A, Idris E, Lloyd M, Lukman T (2005). Self medication with antibiotic and antimalarials in the community of Khartoum state. *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 8 (2): 326-331.
56. Dayani G, Luciana MG, Graziela MA, Silvana CT (2009). Responsible self-medication: review of the process of pharmaceutical attendance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*; 45(4): 625-633.
57. Hernandez-Juyol M, Job-Quesada JR. (2002). Dentistry and self-medication: A current challenge. *Medicina Oral*; 7: 344-7.
58. Laporte JR, Castel JM (1992). The physician and self-medication. *Medicina Clínica*; 99: 414-6.
59. Laporte JR. (1997). Self-medication: Does information to users increase at the same rate as consumption. *Medicina Clínica*; 109: 795-6.
60. Dayani G, Luciana MG, Graziela MA, Silvana CT (2009). Responsible self-medication: review of the process of pharmaceutical attendance, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*; 45 (4): 625-633.
61. Chalker J(2001). Improving antibiotic prescribing in Hai Phong Province, Vietnam: the “antibiotic-dose” indicator, *Bulletin World Health Organization*; 79 (4): 313-320.
62. Bernal BSR, Silva NN (2010). Self-medication in low-income adults in Southeastern Brazil, *Revista de Saúde Pública*; 44 (6): 1-6.
63. Sapkota AR, Coker ME, Goldstein RER, Atkinson NL, Sweet SJ, Sopeju PO et al (2010). Self medication with antibiotics for the treatment of menstrual symptoms in southwest Nigeria: across-sectional study. *BMC Public Health*; 10: 1-10.
64. Vizhi SK, Senapathi R. (2010). Evaluation of the perception, attitude and practice of self-medication among business students in 3 select Cities, South India. *International Journal of Enterprise and Innovation Management Studies*; 1 (3): 40-4.

65. Pagán JA, Ross S, Yau J, Polsky D (2006). Self-medication and health insurance coverage in Mexico. *Health Policy*; 75: 170-7.
66. Phalke VD, Phalke DB, Durgawale PM (2006). Self-medication practices in rural Maharashtra. *Indian Journal of Community Medicine*; 31: 34-5.
67. World Health Organization: Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication. Disponível em <https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2218e/s2218e.pdf> [acedido em 10 de setembro de 2018].
68. World Health Organization: Role of the pharmacist in the health care system. Disponível em: <http://www.apps.who.int> [acedido em 10 de setembro de 2018].
69. Levy SB, Marshall B (2004). Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine*; 10:122–129.
70. Levy SB (1992). From tragedy the antibiotic age is born . The Antibiotic Paradox. *Springer*; 1: 12.
71. Aminov RI (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*; 1:134.
72. Davies J, Davies D (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance . *Microbiology and Molecular Biology Reviews*; 74: 417–433.
73. Chopra R, Alderborn G, Podczek F, Newton JM (2002). The influence of pellet shape and surface properties on the drug release from uncoated and coated pellets. *International Journal of Pharmaceutics*; 239: 171–178.
74. Levy SB (1998). The challenge of antibiotic resistance. *Scientific American*; 278: 32–39.
75. Grigoryan L, Burgerhof JG, Haaijer-Ruskamp FM, Degener JE, Deschepper R, Monnet DL et al (2007). Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 59: 152–156.
76. Alain L F. A Antibiotics and Antibiotic Resistance (2017). *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*; 1 (1): 2017.
77. Lipp EK, Huq A, Colwell RR (2002). Effects of global climate on infectious disease: The cholera model . *Clinical Microbiology Reviews*; 15: 757–770.
78. Aminov RI, Mackie RI (2007). Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiology Letters*; 271: 147-161

79. Freire-Moran L, Aronsson B, Manz C, Gyssens IC, So AD, Monnet DL et al. (2011). Critical shortage of new antibiotics in development against multidrug-resistant bacteria - Time to react is now. *Drug Resistance Updates*; 14: 118–124.
80. Lowy FD (2003). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus* . *Journal of Clinical Investigation*; 111: 1265-1273.
81. Laxminarayan R, Brown GM (2001). Economics of antibiotic resistance: A theory of optimal use. *Journal of Environmental Economics and Management*; 42: 183–206
82. Anderson RM, May R (1992) Infectious diseases of humans. *Oxford University Press*; 108: 211-212
83. CDC: Antibiotic Resistance in the United States. Disponível em <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> [acedido em 10 de setembro de 2018].

Anexos

Anexo 1 – Inquérito sobre o uso racional de medicamentos

Inquérito sobre uso racional de medicamentos

Género:

Idade: ____ anos

- ☐ Feminino
- ☐ Masculino

1. É habitual automedicação-se para tratar problemas em que não considera necessário recorrer a um médico?

- ☐ Sim
- ☐ Não

- 1.1. Se sim em que se baseia a escolha da medicação? (Pode selecionar várias opções)

- ☐ Anúncios e campanhas publicitárias
- ☐ Experiências anteriores semelhantes onde a medicação foi eficaz
- ☐ Recomendações de amigos ou familiares
- ☐ Aconselhamento farmacêutico
- ☐ Outros motivos

2. Acredita que o medicamento original é mais eficaz e mais seguro que um genérico?

- ☐ Sim
- ☐ Não

3. Segue sempre as instruções dadas pelo médico ou farmacêutico quando toma um medicamento?

- ☐ Sim
- ☐ Não

4. Já tomou uma dose diferente da que lhe foi recomendada para um medicamento?

- ☐ Sim
- ☐ Não

5. Já interrompeu a toma de medicação que lhe foi prescrita quando sentiu melhoria do estado de saúde ou e alívio dos sintomas?

☐ Sim

☐ Não

6. Informa o seu médico ou farmacêutico que está a tomar outros medicamentos ou suplementos?

☐ Sim

☐ Não

Anexo 2 – Panfleto sobre uso racional de medicamento



Os Medicamentos

contribuem para a redução da carga da doença e mortalidade

Aumentam a saúde e a qualidade de vida da população

No entanto a Organização Mundial da Saúde estima que 50 % dos cidadãos em todo o mundo não tomam corretamente os medicamentos

A responsabilidade é de todos

- Farmacêuticos
- Médicos
- Enfermeiros
- Indústria Farmacêutica
- Decisores Políticos
- Cidadãos

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

A toma de medicação é um ato de responsabilidade



Situações Frequentes de Uso Irracional

Uso Racional

- Acesso ao medicamento certo;
- Na dose certa
- No doente certo;
- No momento certo;
- Pelo menor custo possível para si e para o sistema de saúde.

Automedicação incorreta

A escolha de um medicamento deve ser feita com base na mais recente evidência científica e/ou clínica que a generalidade da população desconhece.

Não existe em esclarecer-se com um profissional

Falta de adesão à terapêutica

O incumprimento da posologia que foi prescrita leva à falha da terapêutica

Para obter resultados é necessário que se comprometa com uma toma correta, que muitas vezes requer paciência e persistência

Utilização incorreta de antibióticos

O abuso de antibióticos e a sua toma incorreta levam ao surgimento de bactérias resistentes.

Pense na sua saúde e na dos outros

Uso desnecessário de medicamentos

Os medicamentos podem salvar vidas, mas também podem apresentar efeitos adversos e é necessário ter em conta se os seus benefícios superam os riscos.

Lembre-se dos riscos e lembre-se que existem também medidas não farmacológicas tais como dieta e exercício físico com impacto significativo na prevenção e tratamento de doenças.

**RELATÓRIO
DE ESTÁGIO**
2018 - 2019

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt

PHARMACOLOGY DEPARTMENT

RESEARCH REPORT

**Mechanistic Study of the Neuroprotective
Effect of Melatonin**

Ana Margarida Casanova Malta

Supervisor: PharmD. Walter Balduini, Ph.D.

April 2018

1. Introduction

Perinatal hypoxic-ischemic cerebral injury remains an important issue being largely recognized as the major cause of brain damage and subsequent neurological disability [1]. In child brain injuries that occur in the fetal life or in the perinatal and neonatal periods are responsible for acute mortality as well as chronic neurological disability in survivors such as cerebral palsy, epilepsy and behavioral and learning disorder [2]. Besides, improved intensive care technology has increased survival of premature infants and severely hypoxic neonates without preventing neurological disorder, increasing the risk of brain damage [3]. Therefore, new effective preventive and therapeutic strategies are required in order to minimize as much as possible the neurological consequences of this encephalopathy.

The pathogenesis of hypoxic-ischemic brain injury in the term infant is multifactorial and complex. Following cerebral asphyxia, a cascade of events is initiated that ultimately leads to extensive and prolonged cell death [4]. The reduction in oxygen and blood supply induces a decrease in oxidative phosphorylation and there is a shift from oxidative to anaerobic metabolism in an effort to sustain functional ability. Anaerobic metabolism leads to a rapid depletion of ATP, followed by lactic acid accumulation and ion pumps failure. Then, multiple and diverse downstream biochemical reactions occur including the production of reactive oxygen species which lead to oxidative stress, the free cytosolic calcium accumulation, the mitochondrial dysfunction which triggers activation of apoptotic pathways, DNA fragmentation and cell death [5, 6].

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) and its metabolites are considered to play a key role in some of the most important functions in living organisms which include the regulation of the circadian rhythm, but also the regulation of cell metabolism, boosting of the immune system and protection against oxidative stress [7, 8]. Melatonin have the capacity to scavenge a wide variety of free radicals such as removal of singlet oxygen ($^1\text{O}_2$), superoxide anion radical (O_2^-), hydroperoxide (H_2O_2), hydroxyl radical ($^{\bullet}\text{OH}$) and the lipid peroxide radical ($\text{LOO}^{\bullet}$) [9, 10]. Melatonin was showed to be neuroprotective due to its anti-apoptotic, anti-inflammatory, and antioxidant effects through nuclear and cell membrane receptors [11] and also by boosting neuronal and glial development [12]. A young brain in development is easily exposed to free radical damage [13] and the strong free radical-scavenging characteristics of melatonin and its metabolites may contribute to a crucial neuroprotective process.

Although several beneficial functions of melatonin have been reported, particularly in hypoxic-ischemia, the mechanism of action underling its effects have not been well established. Recently, melatonin was found to strongly affect the modulation of SIRT1, a

nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)-dependent deacetylase, in different models of perinatal brain injury [14, 15]. SIRT1 belongs to a family of proteins with homologies to the silence information regulator 2 (SIR2) gene of the yeast *S. Cerevisiae*, [16] known as sirtuins. In mammals, seven sirtuins have been identified (SIRT1-7). SIRT1, SIRT6, and SIRT7 are mainly found in the nucleus, SIRT3, SIRT4, SIRT5 in the mitochondrion, and SIRT2 in the cytoplasm. However, sirtuins can also translocate to or shuttle among subcellular compartments [17]. SIRT1 is the most studied sirtuin. It is thought that SIRT1 mediates an oxidative stress response by directly deacetylating several transcription factors that regulate antioxidant genes resulting in a neuroprotective effect [18]. Thus melatonin can protect the brain from hypoxic-ischemic damage also through increasing the levels of SIRT1.

Another protein that can be related to the neuroprotective effect of melatonin is SIRT3 since melatonin also shows high concentrations in mitochondria and among the mitochondrial sirtuins, SIRT3 is considered the major mitochondrial deacetylase, being involved in several pathways of energy metabolism [19]. SIRT3 is known for its ability to eliminate reactive oxygen species and thus preventing apoptotic cell death under oxidative stress. Besides, SIRT3 is also a key player in protecting mitochondrial integrity by repairing mitochondrial DNA damage [20]. SIRT3 suppresses hypoxia inducible factor 1 α (HIF1- α), a regulator of cellular and systemic homeostatic response to hypoxia [21]. HIF1- α activates transcription of several genes, such as genes involved in energy metabolism, apoptosis, angiogenesis, and genes whose protein products increase oxygen delivery or facilitate metabolic adaptation to hypoxia [22].

This work aims to investigate the mechanisms underlying the melatonin-induced neuroprotection by studying the effects of hypoxia-ischaemia and melatonin on the modulation of SIRT3 and its downstream target HIF1- α .

2. Methods

2.1. Cerebral hypoxia-ischemia (HI)

All surgical and experimental procedures were carried out in accordance with the Italian regulation for the care and use of laboratory animals (according to Directive 86/609/ EEC) and were approved by the Animal Care Committee of the University of Urbino “Carlo Bo.” Pregnant Sprague Dawley rats were housed in individual cages, and the day of delivery was considered day 0. Neonate rats from different litters were randomized, normalized to ten pups per litter, and kept in regular light/dark cycle (lights on 8 am-8 pm). On postnatal day 7, after anesthesia with 5% isoflurane in N₂O/O₂ (70/30%) mixture, pup rats underwent unilateral ligation of the right common carotid artery via a midline neck incision. After artery ligation, the wound was sutured and the animals allowed to recover for 3 hours under a heating lamp. Pups were then placed in an airtight jar and exposed for 2.5 hours to a humidified nitrogen-oxygen mixture (92% and 8%, respectively) delivered at 5-6 L/min (HI). The jar was partially submerged in a 37°C water bath to maintain a constant thermal environment.

2.2. Drugs administration

Melatonin (Sigma-Aldrich, Milan, Italy, M5250) was dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO; Sigma-Aldrich, D5879) and diluted in normal saline solution to a final concentration of 5% DMSO (vehicle). The melatonin solution was injected intraperitoneally to pup rats 5 minutes after HI at the dose of 15 mg/kg. Control animals received the same volume of vehicle.

One hour after HI procedure and melatonin treatment, pup rats were anesthetized with 5% isoflurane in N₂O/O₂ (70/30%) and euthanized by decapitation. Brains were rapidly removed and the cytosolic, mitochondrial, and nuclear fractions prepared from cerebral cortices according to Nijboer et al. [23] Samples were stored at -80°C until used. After mixing with sodium dodecyl sulfate gelloading buffer and heating 4 minutes at 95°C, samples (20- 50 µg protein) were electrophoresed onto sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel and proteins transferred to a PVDF membrane. ColorBurst™ electrophoresis marker (3 µL/gel, Sigma-Aldrich, C1992) was used for qualitative molecular mass determinations and for visual confirmation of blot transfer efficiency. Blots were then blocked with nonfat dry milk in TBS-T (10 mmol/L Tris, 150 mmol/L NaCl, pH 7.6, plus 0.1% Tween-20) and probed with the following primary antibodies: anti-SIRT3 (1:1000, polyclonal; Santa Cruz Biotechnology, sc15404) and anti-HIF-1α (1:1000, polyclonal, Cell Signaling Technology, #3716) dissolved in the blocking

solution overnight at 4°C. The membranes were then incubated with horseradish peroxidase-conjugated anti-rabbit antibody for 1 hr. A monoclonal antibody against β -actin (1:4000, Santa Cruz Biotechnology, sc-8432) or against Hsp60 (1:1000, Santa Cruz Biotechnology, sc-13115) and a polyclonal antibody against Lamin B (1:1000, Santa Cruz Biotechnology, sc-6216) were used as controls for protein gel loading. The chemiluminescence (ECL, Amersham Pharmacia Biotech) was detected using X-ray films that will be scanned and analyzed using the J-Image Software (www.imagej.nih.gov). Data were normalized to β -actin or Hsp60 or Lamin B, and expressed as % of control.

2.3. Statistical analysis

One-way analysis of variance (ANOVA) will be applied to determine statistical differences between experimental groups. Analysis will be performed with PRISM GRAPH PAD (v4.0, Graph Pad Software Inc.). Values were expressed as mean $\pm$ S.E.M. Differences between mean values were considered statistically significant when $p < 0.05$.

3. Results

To assess whether SIRT3 modulation represents an effect of HI and melatonin administration, this modulation was studied 1 hour after HI (Figure 1). Western blot analysis showed no expression of SIRT3 in both cytosolic and nuclear fractions (Figure 1A,B) while showed a significant decrease of this protein (Figure 1C) in the mitochondrial fraction of the lesioned side of the brain of ischemic animals when compared to the control animals. In the ischemic animals treated with melatonin this depletion was not observed.

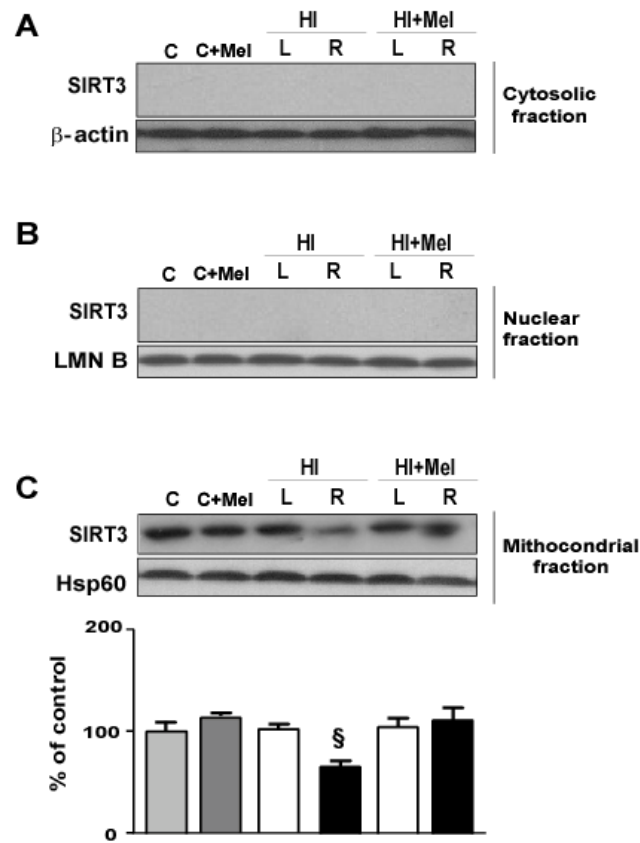


Figure 1. Effect of neonatal hypoxia-ischemia and melatonin on SIRT3 expression.

Representative Western blot and quantitative evaluation of SIRT3 expression in the cytosolic (A), the nuclear (B) and the mitochondrial (C) fraction of the cerebral cortex of vehicle-treated (C) or melatonin-treated (C+Mel) control animals and vehicle-treated (HI) or melatonin-treated (HI+Mel) ischemic animals sacrificed 1h after HI. β -actin, Lamin B (LMN B) or Hsp60 were run as loading controls for the cytosolic, the nuclear and the mitochondrial fraction, respectively. Data are expressed as % of control, and are the mean $\pm$ S.E.M. (N=8/group). L, left side, contralateral; R, right side, ipsilateral to the occluded carotid artery. § $p < 0.001$ vs. control group, One-way ANOVA followed by Newman-Keuls Multiple Comparison Test.

To a better understanding of the mechanism by which melatonin may modulate expression of SIRT3 and thus exert a neuroprotective effect, the modulation of HIF1- α was also studied 1 hour after HI (Figure 2). Here, results showed increased expression of HIF1- α in the cytosolic fraction of the lesioned side of the brain of ischemic animals treated with melatonin (Figure 2A). Results also showed no expression of HIF1- α in the nuclear fraction and no significant differences in the expression of this protein in the mitochondrial fraction in melatonin

treated and non-treated ischemic animals when compared to the animals used as control (Figure 2C).

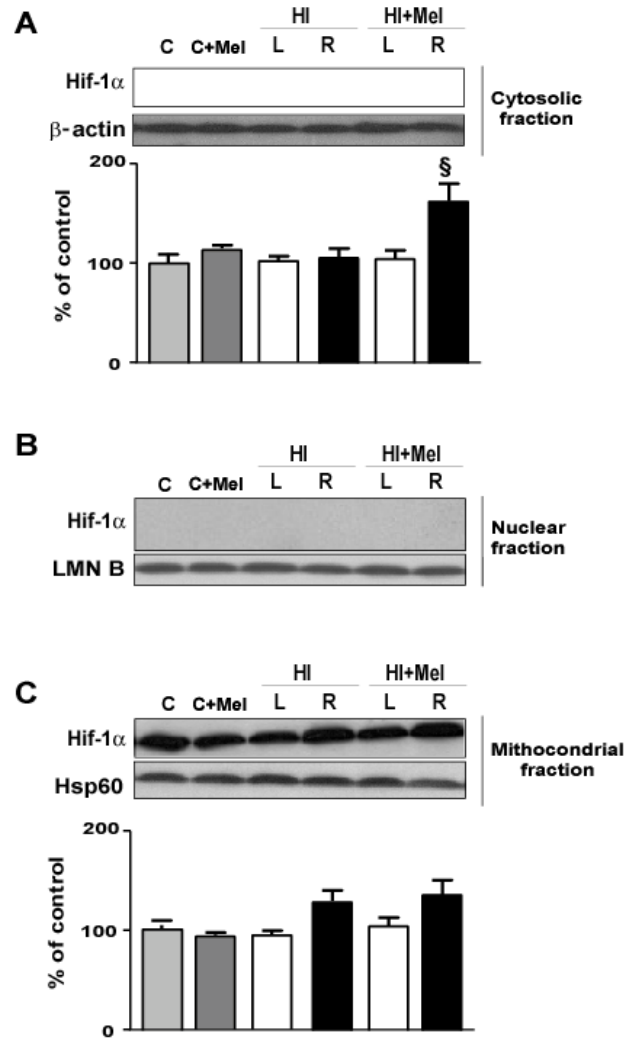


Figure 2. Effect of neonatal hypoxia-ischemia and melatonin on HIF1- α expression.

Representative Western blot and quantitative evaluation of HIF1- α expression in the cytosolic (A), the nuclear (B) and the mitochondrial (C) fraction of the cerebral cortex of vehicle-treated (C) or melatonin-treated (C+Mel) control animals and vehicle-treated (HI) or melatonin-treated (HI+Mel) ischemic animals sacrificed 1h after HI. β -actin, Lamin B (LMN B) or Hsp60 were run as loading controls for the cytosolic, the nuclear and the mitochondrial fraction, respectively. Data are expressed as % of control, and are the mean $\pm$ S.E.M. (N=8/group). L, left side, contralateral; R, right side, ipsilateral to the occluded carotid artery. $\S$ $p < 0.001$ vs. control group, One-way ANOVA followed by Newman-Keuls Multiple Comparison Test.

4. Conclusions

This work was focused on study of the mechanism of action by which melatonin may be a potential neuroprotective agent able to prevent damage in cases of IH. Results show that neonatal HI reduces SIRT3 expression, but melatonin completely prevents the HI-induced SIRT3 depletion. Therefore melatonin modulates expression of SIRT3 in the mitochondria. Interestingly, melatonin also shows to modulate the expression of HIF1- α , a downstream target of SIRT3 in the cytosol, increasing its expression under ischemic conditions. These findings provide further elucidation on the mechanisms involved in the neuroprotective effect of melatonin in hypoxic-ischemic brain injury and may contribute to its use in the clinical setting.

References

1. Kadhim H, Sébire G, Khalifa M, Evrard P, Groswasser J, Franco P et al. (2005). Incongruent cerebral growth in sudden infant death syndrome. *Journal of Child Neurology*; 20 (3): 244-6.
2. Aylward GP (2002). Cognitive and neuropsychological outcomes: more than IQ scores. *Mental Retardation and Development Disabilities Research Reviews*; 8 (4): 234-40.
3. Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA, Northington F (2011). Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet Neurology*; 10 (4): 372-82.
4. Alonso-Alconada D, Álvarez A, Arteaga O, Martínez-Ibargüen A, Hilarioet E (2013). Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia. *Internation Journal of Molecular Science*; 14 (5): 9379-95.
5. Cuzzocrea S, Costantino G, Gitto E, Mazzon E, Fulia F, Serraino I et al.(2000). Protective effects of melatonin in ischemic brain injury. *Journal of Pineal Research*; 29 (4): 217-27.
6. Alonso-Alconada D, Álvarez A, Hilarioet E (2012). Histological study of the protective effect of melatonin on neural cells after neonatal hypoxia-ischemia. *Histology Histopathology*; 27 (6): 771-83.
7. Poeggeler B, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC (1993). Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: a hypothesis. *Journal of Pineal Research*; 14 (4): 151-68.
8. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ (2005). A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*; 27 (2): 189-200.
9. Rosen J, Than NN, Koch D, Poeggeler B, Laatsch H, Hardeland R (2006). Interactions of melatonin and its metabolites with the ABTS cation radical: extension of the radical

- scavenger cascade and formation of a novel class of oxidation products, C2-substituted 3-indolinones. *Journal of Pineal Research*; 41 (4): 374-81.
10. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ (2007). One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *Journal of Pineal Research*; 42 (1): 28-42.
 11. Jou MJ, Peng TI, Yu PZ, Jou SB, Reiter RJ, Chen JY et al. (2007). Melatonin protects against common deletion of mitochondrial DNA-augmented mitochondrial oxidative stress and apoptosis. *Journal of Pineal Research*; 43 (4): 389-403.
 12. Fu J, Zhao SD, Liu HJ, Yuan QH, Liu SM, Zhang YM et al. (2011). Melatonin promotes proliferation and differentiation of neural stem cells subjected to hypoxia in vitro. *Journal of Pineal Research*; 51 (1): 104-12.
 13. Pearce W (2006). Hypoxic regulation of the fetal cerebral circulation. *Journal of Applied Physiology (1985)*; 100 (2): 731-8.
 14. Carloni S, Albertini MC, Galluzzi L, Buonocore G, Proietti F, Balduini W (2014). Melatonin reduces endoplasmic reticulum stress and preserves sirtuin 1 expression in neuronal cells of newborn rats after hypoxia-ischemia. *Journal of Pineal Research*; 57 (2): 192-9.
 15. Carloni S, Favrais G, Saliba E, Albertini MC, Chalon S, Longini M et al. (2016). Melatonin modulates neonatal brain inflammation through endoplasmic reticulum stress, autophagy, and miR-34a/silent information regulator 1 pathway. *Journal of Pineal Research*; 61 (3): 370-80.
 16. Brachmann CB, Sherman JM, Devine SE, Cameron EE, Pillus L, Boeke JD (1995). The SIR2 gene family, conserved from bacteria to humans, functions in silencing, cell cycle progression, and chromosome stability. *Genes & Development*; 9(23): 2888-902.
 17. Tanno M, Sakamoto J, Miura T, Shimamoto K, Horio Y (2007). Nucleocytoplasmic shuttling of the NAD⁺-dependent histone deacetylase SIRT1. *Journal of Biological Chemistry*; 282 (9): 6823-32.
 18. Stunkel W, Campbell RM (2011). Sirtuin 1 (SIRT1): the misunderstood HDAC. *Journal of Biomolecular Screening*; 16 (10): 1153-69.
 19. Lombard DB, Alt FW, Cheng HL, Bunkenborg J, Streeper RS, Mostoslavsky R et al., Mammalian (2007). Sir2 homolog SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation. *Molecular and Cellular Biology*; 27 (24): 8807-14.
 20. Balduini W, Carloni S, Buonocore G (2009). Autophagy in hypoxia-ischemia induced brain injury: evidence and speculations. *Autophagy*; 5 (2): 221-3.
 21. Bell EL, Emerling BM, Ricoult SJ, Guarente L (2011). SirT3 suppresses hypoxia inducible factor 1alpha and tumor growth by inhibiting mitochondrial ROS production. *Oncogene*; 30 (26): 2986-96.

22. Dengler VL, Galbraith M, Espinosa JM (2014). Transcriptional regulation by hypoxia inducible factors. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*; 49 (1): 1-15.
23. Nijboer CH, Groenendaal F, Kavelaars A, Hagberg HH, van Bel F, Heijnen CJ (2007). Gender-specific neuroprotection by 2-iminobiotin after hypoxia-ischemia in the neonatal rat via a nitric oxide independent pathway. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*; 27 (2): 282-92.