



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Avaliação da Citotoxicidade da Amitriptilina e do
Hypericum perforatum em Linhas Celulares de
Epitélio Intestinal e Hepático**

**Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Ana Cristina Roque da Costa

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

Orientador: Doutora Ana Isabel de Jesus Martinho

Co-orientador: Professora Doutora Maria Eugenia Gallardo

Covilhã, Janeiro de 2015

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

Agradecimentos

Gostaria de expressar aqui os meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram para que a concretização deste trabalho se tornasse uma realidade. Deste modo, agradeço:

À Doutora Ana Martinho por ter aceite orientar-me neste projecto; por toda a sua disponibilidade, apoio, motivação e por todos os preciosos conhecimentos que me transmitiu ao longo do último ano.

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

À Sara Silva, por toda a disponibilidade e auxílio que prestou durante a execução do trabalho prático no Centro de Investigação.

À Professora Doutora Luiza Granadeiro por gentilmente ter cedido uma alíquota de células HepG2.

À Doutora Almerinda Alves e a toda a equipa da Farmácia Hospitalar do Hospital de Vila Real, por toda a simpatia e conhecimentos transmitidos.

À Doutora Maria João Campos pela oportunidade que me proporcionou de realizar o estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Central e por toda a amabilidade e orientação que concedeu ao longo de todo o período de estágio. Agradeço de igual modo aos restantes elementos da equipa da Farmácia Central, que diariamente me acompanharam ao longo de 12 semanas e sempre se disponibilizaram para me transmitir todos os seus conhecimentos.

A todos os amigos que fiz na Covilhã, que levo no coração para toda a vida, em especial à Débora e à Raquel, que sempre me ajudaram e acompanharam em todos os momentos.

A toda a minha família, em especial aos meus pais e irmão, por todo o apoio e carinho demonstrados, não só agora, mas desde sempre.

Ao Mário, pela interminável paciência em todos os momentos, pelo apoio e carinho que sempre demonstrou comigo.

A todos aqueles que me acompanharam ao longo desta caminhada de 5 anos, o meu sincero obrigado!

Resumo

A presente dissertação está dividida em três capítulos.

O primeiro capítulo descreve toda a investigação desenvolvida no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI; Covilhã) no âmbito da avaliação da toxicidade da amitriptilina e do hipericão em linhas celulares intestinais e hepáticas.

A depressão é uma doença mental caracterizada por perda de interesse ou de prazer nas actividades do dia-a-dia, tristeza, distúrbios no sono ou no apetite, sensação de cansaço e de pouca concentração. É considerada a maior causa de incapacidade em todo o mundo e afecta cada vez mais pessoas. O tratamento farmacológico para esta doença inclui diversos fármacos, administrados individualmente, ou em simultâneo com outras abordagens, surgindo entre estas opções a amitriptilina, um dos primeiros fármacos usado como antidepressivo, e o *Hypericum perforatum* (hipericão), uma planta medicinal amplamente utilizada nos dias de hoje.

Foi neste contexto que surgiu a importância de avaliar a toxicidade *in vitro* da amitriptilina e o extracto de hipericão, nomeadamente a nível intestinal e hepático. Para tal, foram usadas, respectivamente, as linhas celulares Caco2 e HepG2, as quais foram incubadas com diversas concentrações dos compostos referidos em vários tempos de incubação. A potencial citotoxicidade induzida por este fármaco e/ou extracto foi analisada através de ensaios de brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difeniltetrazólio (MTT).

De modo geral, os resultados obtidos mostraram que a amitriptilina e o extracto de hipericão podem originar toxicidade nas células Caco2 e HepG2 dependendo quer da concentração quer do tempo de incubação testados.

O segundo capítulo diz respeito ao estágio realizado nos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (CHTMAD), que decorreu entre os dias 1 de Setembro e 24 de Outubro de 2014. Nesta parte está descrita toda esta experiência e conhecimentos adquiridos nas diversas áreas organizacionais dos respectivos serviços farmacêuticos.

No terceiro capítulo está descrita a experiência profissionalizante e todos os conhecimentos adquiridos na área de farmácia comunitária, que se iniciou a 27 de Outubro de 2014 e se prolongou até 16 de Janeiro de 2015, na Farmácia Central de Vila Pouca de Aguiar.

Palavras-chave

Amitriptilina; Extracto de hipericão; Caco2; HepG2; Toxicidade; Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária.

Abstract

This dissertation is divided into three chapters.

In the first chapter it is described all the research developed at the Health Sciences Research Centre of University of Beira Interior (CICS-UBI; Covilhã) with the aim of evaluating the putative toxicity of amitriptyline and St. John's Wort in intestinal and hepatic cell lines. Depression is a mental disorder characterized by a loss of interest or pleasure in regular and daily activities, sadness, disturbances in sleep and appetite, tiredness and poor concentration.

It is considered the leading cause of disability in the World and affects millions of people worldwide. Pharmacological treatment has been widely used and includes the use of a drug alone or in combination with other approaches, emerging among these options amitriptyline, one of the first antidepressant drugs used and *Hypericum perforatum*, a medicinal plant currently widely used.

In this context, studying the putative *in vitro* toxicity induced by amitriptyline and St. John's wort is relevant, namely in the liver and intestine cells. To achieve this aim, the cell lines Caco2 and HepG2 were used, respectively, and were incubated with various concentrations of the compounds at various periods of time. The putative cytotoxicity induced by amitriptyline and/or *Hypericum perforatum* extract was analyzed by 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assays.

The overall results showed that both amitriptyline and *Hypericum perforatum* extract may originate cytotoxicity in HepG2 and Caco2 cell lines, depending on the concentration and on the period of incubation used.

The second chapter refers to the training held at *Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro* pharmaceutical services between September 1st and October 24th 2014. In this report it is described all the experience and all the knowledge acquired in these pharmaceutical services.

In the third chapter it is described the professional experience and knowledge acquired in a community pharmacy, *Farmácia Central* in Vila Pouca de Aguiar, between October 27th 2014 and January 16th 2015.

Keywords

Amitriptyline; St. John's wort; Caco2; HepG2; Toxicity; Hospital Pharmacy; Community Pharmacy

Índice

Capítulo I - Avaliação da Citotoxicidade da Amitriptilina e do <i>Hypericum perforatum</i> em Linhas Celulares de Epitélio Intestinal e Hepático.....	1
1. Introdução.....	1
1.1 Depressão e fármacos antidepressivos.....	1
1.2 Estrutura química dos antidepressivos tricíclicos:.....	4
1.3 Amitriptilina.....	4
1.3.1 Características Físico-químicas:.....	5
1.3.2 Farmacocinética:.....	5
1.3.3 Mecanismo de Acção.....	7
1.3.4 Interações farmacológicas e não farmacológicas.....	8
1.3.5 Efeitos Adversos e Toxicidade.....	9
1.4 <i>Hypericum perforatum</i>	10
1.4.1 Caracterização da planta e seus constituintes.....	10
1.4.2 Mecanismo de acção.....	11
1.4.3 Dose.....	11
1.4.4 Utilização.....	12
1.4.5 Interações.....	12
1.4.6 Efeitos adversos e toxicidade.....	13
2. Objectivos.....	13
3. Material e Métodos.....	14
3.1 Compostos, soluções e meios de cultura.....	14
3.2 Instrumentação.....	14
3.3 Material biológico.....	14
3.3.1 HepG2.....	15
3.3.2 Caco2.....	15
3.4 Culturas celulares.....	15
3.5 Compostos testados e sua incubação com as células.....	17
3.6 Ensaio de citotoxicidade - MTT.....	18
3.7 Análise estatística dos resultados.....	18
4. Resultados e discussão.....	19
4.1 Células Caco2.....	19
4.2 Células HepG2.....	25

4.3	Comparação entre Caco2 e HepG2	30
5.	Conclusões e perspectivas.....	31
6.	Referências	32
Capítulo II - Farmácia Hospitalar		37
1.	Introdução.....	37
2.	Caracterização dos serviços farmacêuticos	37
3.	Aprovisionamento.....	38
3.1	Seleção e aquisição de medicamentos	38
4.	Recepção e conferência de encomendas	39
5.	Armazenamento.....	40
6.	Distribuição	42
6.1	Distribuição clássica ou tradicional	42
6.2	Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU).....	42
6.3	Distribuição de medicamentos por stocks nivelados	44
6.4	Distribuição em regime de ambulatório	45
7.	Medicamentos sujeitos a controlo especial	47
7.1	Benzo diazepinas, estupefacientes e psicotrópicos.....	47
7.2	Hemoderivados.....	48
7.3	Factores estimulantes da hematopoiese	48
7.4	Medicamentos extra-formulário	48
7.5	Medicamentos de uso off-label	49
7.6	Autorização de Utilização Especial (AUE).....	49
8.	Farmacotecnia	50
8.1	Reembalagem e rotulagem	50
8.2	Manipulações galénicas não estéreis.....	51
8.3	Manipulações galénicas estéreis	51
8.3.1	Nutrição parentérica.....	51
8.3.2	Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos (UCPC)	51
9.	Ensaio Clínicos	55
10.	Farmacovigilância e pedidos de informação sobre medicamentos	56
11.	Gestão da qualidade	57
11.1	Erros de medicação	57

12.	Conclusão	57
13.	Referências	59
Capítulo III - Farmácia Comunitária		61
1.	Introdução.....	61
2.	Medicamentos e outros produtos de saúde.....	61
3.	Sistema informático	62
4.	Organização da farmácia	62
4.1	Localização e horário de funcionamento.....	62
4.2	Recursos humanos	62
4.3	Instalações e equipamentos	62
5.	Informação e documentação científica	64
6.	Aprovisionamento.....	64
6.1	Seleccção de fornecedores e critérios de aquisição	64
6.2	Pedidos de encomendas	65
6.3	Recepção de encomendas.....	65
6.4	Armazenamento	66
6.5	Devoluções.....	67
6.6	Prazos de validade	67
6.7	Gestão de stocks.....	67
6.7.1	Inventário	68
7.	Dispensa de medicamentos	68
7.1	MSRM.....	68
7.1.1	Prescrição médica.....	69
7.1.2	Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.....	71
7.2	MNSRM.....	72
7.2.1	Automedicação	72
7.3	Outros produtos de saúde.....	73
8.	Serviços.....	75
9.	Preparação de medicamentos	77
9.1	Medicamentos manipulados.....	77
9.2	Preparações extemporâneas.....	78
10.	Processamento de receituário e facturação de entidades participadoras	78

10.1	Separação e conferência de receituário.....	78
11.	Conclusão	79
12.	Referências	80
Anexos	81

Lista de Figuras

Figura 1: Estrutura química da amitriptilina	5
Figura 2: Vias metabólicas da amitriptilina	6
Figura 3: Gráfico da percentagem de células Caco2 viáveis após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina (1, 10, 100, 200 ou 300 μ M) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h) (* $p < 0,05$)	21
Figura 4: Gráfico da percentagem de células Caco2 viáveis após exposição a diferentes concentrações de extracto de hipericão (1 e 10 μ M) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h) (* $p < 0,05$)	22
Figura 5: Gráfico da percentagem de células Caco2 viáveis após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina + extracto de hipericão (1/1 e 10/10 μ M) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h) (* $p < 0,05$)	24
Figura 6: Gráfico da percentagem de células HepG2 viáveis após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina (1, 10, 100, 200 ou 300 μ M) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h) (* $p < 0,05$)	26
Figura 7: Gráfico da percentagem de células HepG2 viáveis após exposição a diferentes concentrações de extracto de hipericão (1 e 10 μ M) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h) (* $p < 0,05$)	27
Figura 8: Gráfico da percentagem de células HepG2 viáveis após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina + extracto de hipericão (1/1 e 10/10 μ M) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h) (* $p < 0,05$)	29
Figura 9: Esquema de cores utilizado nas etiquetas identificativas para o armazenamento de fármacos	41

Lista de Tabelas

Tabela I: Classes farmacológicas e respectivos fármacos usados para tratamento da depressão	3
Tabela II: Alguns dos compostos activos presentes no hipericão	10
Tabela III: Concentrações dos compostos usadas no ensaio de citotoxicidade	18
Tabela IV: Percentagem da viabilidade das células Caco2 relativamente aos controlos, após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina (1, 10, 100, 200 ou 300 μM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h). Os valores apresentados correspondem à média \pm desvio padrão, resultante de três experiências independentes realizadas cada uma em triplicado ou quadruplicado. (* $p < 0,05$)	21
Tabela V: Percentagem da viabilidade das células Caco2 relativamente aos controlos, após exposição a diferentes concentrações de extracto de hipericão (1 e 10 μM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h). Os valores apresentados correspondem à média \pm desvio padrão, resultante de três experiências independentes realizadas cada uma em triplicado ou quadruplicado. (* $p < 0,05$)	23
Tabela VI: Percentagem da viabilidade das células Caco2 relativamente aos controlos, após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina + extracto de hipericão (1/1 e 10/10 μM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h). Os valores apresentados correspondem à média \pm desvio padrão, resultante de três experiências independentes realizadas cada uma em triplicado ou quadruplicado. (* $p < 0,05$)	25
Tabela VII: Percentagem da viabilidade das células HepG2 relativamente aos controlos, após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina (1, 10, 100, 200 ou 300 μM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h). Os valores apresentados correspondem à média \pm desvio padrão, resultante de três experiências independentes realizadas cada uma em triplicado ou quadruplicado. (* $p < 0,05$)	26
Tabela VIII: Percentagem da viabilidade das células HepG2 relativamente aos controlos, após exposição a diferentes concentrações de extracto de hipericão (1 e 10 μM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h). Os valores apresentados correspondem à média \pm desvio padrão, resultante de três experiências independentes realizadas cada uma em triplicado ou quadruplicado. (* $p < 0,05$)	28
Tabela IX: Percentagem da viabilidade das células HepG2 relativamente aos controlos, após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina + extracto de hipericão	

(1/1 e 10/10 μM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h). Os valores apresentados correspondem à média \pm desvio padrão, resultante de três experiências independentes realizadas cada uma em triplicado ou quadruplicado. (* $p < 0,05$)

30

Tabela X: Comparação da percentagem da viabilidade das células Caco2 e HepG2 relativamente aos controlos, após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina (100, 200 ou 300 μM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h). Os valores apresentados correspondem à média \pm desvio padrão, resultante de três experiências independentes realizadas cada uma em triplicado ou quadruplicado. (* $p < 0,05$)

30

Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de introdução no mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácia
AO	Assistentes operacionais
AT	Assistentes técnicas
AINEs	Anti-inflamatórios não Esteróides
AUC	Área sobre a curva
AUE	Autorização de Utilização Especial
BHE	Barreira hemato-encefálica
CA	Conselho de administração
CAPS - SPMS	Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CFL	Câmara de Fluxo Laminar
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHTMAD	Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro
CICS - UBI	Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CYP	Citocromo
DA	Dopamina
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição individual diária em dose unitária
DMEM-C	<i>Dulbecco's Modified Eagle's Medium - high glucose - Completo</i>
DMEM-I	<i>Dulbecco's Modified Eagle's Medium - high glucose - Incompleto</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
DT	Director Técnico
ECT	Electroconvulsivoterapia
EPE	Entidade Pública Empresarial
ESCOP	European Scientific Cooperative Phytoterapy
FC	Farmácia Comunitária
FEFO	<i>First Expire First Out</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FH	Farmácia Hospitalar
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento
FIFO	<i>First In First Out</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GHAF	Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IMAO	Inibidores da monoamina oxidase
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
INR	Rácio internacional normalizado
ISRS	Inibidores selectivos da recaptção da serotonina
ISRSN	Inibidores selectivos da recaptção da serotonina e noradrenalina
JCI	<i>Joint Comition International</i>
MAO	Monoaminaoxidase

MM	Medicamento Manipulado
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MTT	Brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difeniltetrazólio
NA	Noradrenalina
NET	Transportador de recaptção de noradrenalina
NEAA	Aminoácidos não essenciais
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBS	Tampão fosfato salino
PRM	Problemas Relacionados com Medicamentos
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RA	Requisição de Ambulatório
RAM	Reações Adversas Medicamentosas
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RPM	Rotações Por Minuto
RPMI-C	<i>Roswell Park Memorial Institute medium - Completo</i>
RPMI-I	<i>Roswell Park Memorial Institute medium - Incompleto</i>
SERT	Transportador de recaptção de serotonina
SF	Serviços Farmacêuticos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGQ	Sistema de Gestão de Qualidade
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TCAs	Aminas tricíclicas
TDT	Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica
UCIC	Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos
5-HT	Serotonina

Capítulo I - Avaliação da Citotoxicidade da Amitriptilina e do *Hypericum perforatum* em Linhas Celulares de Epitélio Intestinal e Hepático

1. Introdução

1.1 Depressão e fármacos antidepressivos

A depressão é uma doença mental caracterizada por perda de interesse ou de prazer nas actividades do dia-a-dia, tristeza, sentimentos de culpa ou baixa auto-estima, distúrbios no sono ou no apetite, sensação de cansaço e de pouca concentração; pode também manifestar-se pela presença de sintomas somáticos como agitação, perda de peso ou diminuição da libido [1]. Pode apresentar-se como sendo uma doença duradoura ou recorrente, incapacitando muitas vezes o indivíduo de exercer as suas funções normais diárias [1]. Para além das limitações que provoca a nível psíquico, a depressão contribui ainda para o aumento de morbilidades como o aumento da pressão arterial, o enfarte de miocárdio ou o acidente vascular cerebral [2].

De acordo com informação publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), uma em cada quatro pessoas em todo o mundo sofre, sofreu ou vai sofrer de depressão, ocorrendo esta com mais frequência nas mulheres [3]. Esta doença é aquela que mais contribui para os problemas mentais da Europa: 7% da população sofre de depressão *major* (a forma mais séria e incapacitante de depressão), mas se forem consideradas outras formas mais ligeiras ou ansiedade, este valor eleva-se para os 25%, sendo a causa mais comum de incapacidade [2]. De acordo com os dados publicados no Inquérito Nacional da Saúde de 2005/2006, 7% da população portuguesa sofre de depressão [4].

A etiologia e patofisiologia da depressão ainda não estão completamente esclarecidas. Pensa-se que possam contribuir para o aparecimento desta patologia tanto predisposições a nível genético, como factores de risco ambientais [5]. A nível fisiológico os neurotransmissores que estão envolvidos na depressão são a serotonina (5-HT), a noradrenalina (NA) e a dopamina (DA) [6-8].

Há várias teorias que explicam de que forma estes neurotransmissores podem estar envolvidos na ocorrência de depressão: uma hipótese defende que ocorre uma deficiência de 5-HT e NA e que a sensibilidade dos receptores pós-sinápticos está aumentada devido à diminuição dos

níveis de neurotransmissores na fenda sináptica [8]; outra hipótese defende que a hiperactividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal se relaciona com o desenvolvimento de *depressão major*[9]. Isto é explicado pelo facto de, em situações de stress, haver estímulos para a síntese e libertação de glucocorticóides para a circulação sanguínea, cuja manutenção de níveis crónicos elevados induz a hiperactividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que, por sua vez pode ter impactos negativos ao nível do sistema nervoso central [10, 11].

O diagnóstico é feito através da avaliação clínica do doente, não existindo meios auxiliares de diagnóstico específicos para a depressão [12].

A depressão é das doenças mais tratáveis, embora 50% das pessoas que sofrem de depressão *major* permaneçam sem receber tratamento [2]. O tratamento pode consistir em dois tipos de abordagens: intervenções psicoterapêuticas ou tratamentos farmacológicos, podendo cada uma delas ser usada isoladamente ou em combinação. A primeira opção é útil em situações mais ligeiras, enquanto a terapia farmacológica, ou a combinação de ambas, é reservada a situações moderadas a graves [13].

Têm surgido outras opções para o tratamento da depressão que estão ainda em estudo e que incluem a utilização de hipericão, folatos [14], S-adenosilmetionina [15] ou ácidos gordos ómega 3 [16]. É de salientar ainda que a prática regular de exercício físico complementa a terapia antidepressiva [17].

Até à década de 50 não haviam sido ainda desenvolvidos fármacos específicos para o tratamento da depressão. Durante as décadas de 30, 40 e 50, as abordagens mais frequentes para o seu tratamento eram: o uso de fármacos estimulantes ou sedativos ou a electroconvulsivoterapia (ECT)[18]. Embora a prática da ECT colocasse muitas vezes em risco a vida dos doentes [8], foi com esta que a depressão começou a ser encarada como uma condição tratável [18].

Foi no final da década de 50 que o tratamento da depressão começou a ganhar novos contornos com a descoberta a primeira geração de fármacos antidepressivos: as amins tricíclicas (TCAs) e os inibidores da enzima monoamina oxidase (IMAO) [8]. O primeiro composto a ser descoberto foi a imipramina, o precursor dasTCAs, que é quimicamente semelhante à clorpromazina e que tem a vantagem, em relação aos estimulantes anfetamínicos anteriormente usados, de não causar euforia [18]. Seguiu-se a isoniazida, um composto antituberculoso que demonstrou ser eficaz na melhoria do humor, sendo este o precursor da classe de antidepressivos IMAO [8].

Embora estas duas classes de fármacos tenham alcançado imenso sucesso na terapia farmacológica da depressão, ambas apresentavam imensos problemas [8]. Devido à sua acção não selectiva, as amins tricíclicas ligam-se a vários tipos de receptores, apresentando actividade anti-colinérgica (como retenção urinária, aumento da pressão intra-ocular, mucosas secas, obstipação), anti-histamínica e cardiotoxicidade [8, 19, 20]. Por outro lado, os primeiros IMAOs inibiam irreversivelmente e de forma não-selectiva a enzima monoaminaoxidase (MAO), diminuindo o metabolismo dos neurotransmissores monoaminas (como a 5-HT, NAe DA), levando também à ocorrência de efeitos adversos, como crises

hipertensivas [21], nunca tendo chegado sequer a ser comercializados em Portugal [20]. Os problemas encontrados nestes primeiros fármacos antidepressivos motivaram a pesquisa de novas substâncias que apresentassem maior selectividade na sua acção [22]. Desta forma, surgiram novas classes de antidepressivos, como os inibidores selectivos da recaptação de serotonina (ISRS) ou, mais recentemente, os inibidores selectivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN), cuja ligação a receptores que nãoos de interesse para a actividade farmacológica está diminuída, verificando-se assim menor ocorrência de reacções adversas [22].

Actualmente, podem encontrar-se disponíveis em Portugal diversas classes de fármacos para o tratamento da depressão. Estes encontram-se englobados no grupo farmacoterapêutico “2”, fármacos para o Sistema Nervoso Central (SNC), sendo o ponto “2.9.3” aquele que corresponde aos fármacos antidepressivos [23]. Na tabela abaixo (tabela I) encontram-se listadas as classes de fármacos que podem ser usadas no tratamento da depressão, bem como os fármacos que têm autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal e que integram cada uma dessas classes.

Tabela I: Classes farmacológicas e respectivos fármacos usados para o tratamento da depressão [24].

Classe farmacológica	Fármaco	Classe farmacológica	Fármaco	
TCAs	Amitriptilina	ISRS	Citalopram	
	Amitriptilina+Perfenazina		Escitalopram	
	Clomipramina		Fluoxetina	
	Dosulepia		Fluvoxamina	
	Imipramina		Paroxetina	
	Maprotilina		Sertralina	
	Mianserina			
	Mirtazapina		ISRSN	Duloxetina
	Nortiptilina			Milnaciprano
	Reboxetina			Venlafaxina
Trazodona				
Trimipramina	Agonistas dos receptores da melatonina	Agomelatina		
IMAO	Maclobemida	Outros	Hipericão	
	Pirindol		Oxitriptano	
			Tianeptina	

Uma vez que o objectivo deste trabalho foi avaliar a toxicidade da amitriptilina, a introdução deste relatório focar-se - á unicamente neste fármaco e no grupo ao qual pertence.

1.2 Estrutura química dos antidepressivos tricíclicos:

A classe dos TCAs é assim designada pelo facto da estrutura geral de todos os fármacos pertencentes a esta classe ser semelhante: constituída por 3 anéis, contendo o anel central 7 átomos, ao qual se encontram ligados 2 anéis fenil [8] e uma cadeia lateral, que pode ser N-alquilmetilamina ou N-alquildimetilamina, dependendo do número de substituintes que se encontram no átomo de azoto (um ou dois grupos metilo, respectivamente) [25]. Esta variação no número de substituintes do azoto vai originar dois grupos: TCAs com amina secundária e TCAs com amina terciária. As propriedades farmacológicas diferem entre eles, tendo as aminas terciárias um efeito serotoninérgico mais pronunciado, enquanto as aminas secundárias possuem uma actividade noradrenérgica maior [26]. A estrutura tricíclica geralmente confere às moléculas rigidez estrutural, mas no caso das TCAs, o facto de existir uma ponte etileno que liga os dois anéis benzílicos, força estes mesmos anéis para fora do plano, levando a uma menor rigidez e a uma maior mobilidade conformacional na sua estrutura [8]. Esta estrutura confere também baixa polaridade à molécula [27], sendo esta lipofilia, bem como de outros TCAs, uma característica importante para que consiga atravessar membranas biológicas como a barreira hemato-encefálica (BHE) e assim atinja o SNC no qual exerce a sua acção, através da sua ligação a diversos receptores [28].

O sistema tricíclico não tem muita influência na inibição da recaptação dos neurotransmissores NA e 5-HT, mas apresenta maior importância a nível do transporte da DA [8].

Pequenas alterações na estrutura molecular geral descrita levam a alterações físico-químicas, alterações na electronegatividade e mudanças farmacodinâmicas, obtendo-se assim os diversos fármacos antidepressivos desta classe [8].

1.3 Amitriptilina

Como referido anteriormente, a amitriptilina pertence à classe dos antidepressivos tricíclicos e afins [20] e partilha muitas características quer a nível estrutural, quer a nível farmacológico desta classe de fármacos. A nível estrutural, é composta por 3 anéis, sendo o anel central um heterociclo ao qual se liga uma cadeia lateral N-alquildimetilamina, cuja amina terminal é terciária [8]. É classificada como sendo um dibenzocicloheptano, devido aos seus 2 anéis benzílicos (“dibenzociclo-”), ao anel central que possui 7 átomos (“-hept-”) e à ausência de dupla ligação nesse anel central (“-ano”). A seguinte figura (figura 1) mostra a sua estrutura química.

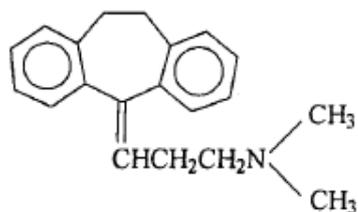


Figura 1: Estrutura química da amitriptilina.

1.3.1 Características Físico-químicas:

A amitriptilina é um fármaco lipofílico cujo coeficiente de partição octanol-água se situa entre os valores de 3,9 e 5,3. Esta propriedade tem bastante importância, visto que influencia toda a sua farmacocinética: compostos muito lipofílicos têm maior tendência a ligarem-se extensivamente aos tecidos corporais, bem como a ligarem-se a proteínas plasmáticas [29], levando a uma maior acumulação do fármaco no organismo. Para além disso, apresentam também maior facilidade em atravessar a BHE, permitindo assim que atinja o SNC. A amitriptilina é um fármaco básico [27] e é uma substância sensível à foto-oxidação e por isso deve ser protegida da luz [8].

1.3.2 Farmacocinética:

Absorção

A amitriptilina está disponível em Portugal para administração oral na forma de comprimidos revestidos. A sua absorção pelo tracto gastrointestinal é rápida, sendo o pico de concentração plasmática atingido, segundo um estudo de Gupta *et al.* (1999), entre as 4 e 8 h após a sua administração [30]. A biodisponibilidade oral encontra-se entre os 33 % e 62 % [31] e o tempo de meia-vida plasmática é relativamente longo (21 h), sendo este valor ainda maior para o seu metabolito activo, a nortriptilina, que se encontra em circulação entre 16 a 80 h [32, 33].

Distribuição

Sendo um composto altamente lipofílico, a amitriptilina encontra-se amplamente distribuída por todo o organismo [29]. Encontra-se também extensivamente ligada a proteínas plasmáticas [29]: 95% do fármaco está ligado, encontrando-se apenas 5% na forma livre [8]. A amitriptilina e os seus metabolitos são substratos para a glicoproteína-P [34], pelo que variações interindividuais na função do gene que codifica para a glicoproteína-P, bem como a actividade da glicoproteína podem afectar a actividade antidepressiva da amitriptilina [34].

Metabolismo

As duas principais vias metabólicas da amitriptilina são a N-desmetilação e a hidroxilação (figura 2)[35]. Grande parte da amitriptilina é N-desmetilada ao seu metabolito activo, nortriptilina, podendo os valores desta conversão oscilar entre os 50[36, 37] e os 65% [8]. A principal enzima envolvida nesta reacção pertence à família do citocromo P450 (CYP), a CYP2C19[38, 39]. Esta reacção de desmetilação consiste na perda de um grupo metilo (CH_3) da cadeia lateral da amitriptilina, originando-se a amina tricíclica secundária que possui actividade farmacológica como antidepressivo [8, 35]. A nortriptilina segue duas vias metabólicas: é metabolizada pela enzima CYP2D6 a uma amina primária, ou sofre hidroxilação aromática, formando o metabolito 10-hidroxinortriptilina [8, 39].

A outra via metabólica da amitriptilina é a hidroxilação aromática, sendo esta reacção também catalisada pela CYP2D6 [35]. Esta reacção consiste na introdução de um grupo -OH na posição 10 do anel aromático da amitriptilina, formando assim a molécula 10-hidroxiamitriptilina [35].

Ambos os metabolitos hidroxilados da amitriptilina e da nortriptilina apresentam actividade farmacológica reduzida em relação à sua molécula precursora [35].

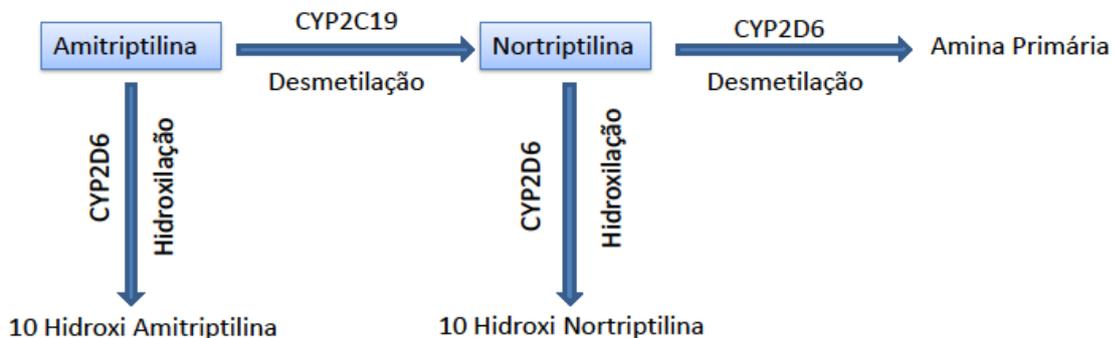


Figura 2: Vias metabólicas da amitriptilina.

Devido à extensa conversão da amitriptilina a metabolitos activos e à grande intervenção de enzimas da família do citocromo P450 em todo o metabolismo, o polimorfismo genético destas enzimas pode afectar a eficácia e a segurança das TCAs [40]. As principais enzimas envolvidas no metabolismo da amitriptilina (CYP2D6 e CYP2C19) são enzimas altamente polimórficas, verificando-se que estão presentes diferentes variantes e sub-variantes de alelos na população mundial [40]. Na prática, aquilo que se verifica é que para metabolizadores ultra-rápidos da CYP2C19, o metabolismo da amitriptilina está aumentado devendo, neste caso, ser consideradas outras alternativas terapêuticas ou deve proceder-se à sua monitorização para que se possam fazer ajustes na dose [40]. Para metabolizadores lentos desta enzima, o metabolismo da amitriptilina está diminuído, acumulando-se e podendo

originar toxicidade, pelo que deve ser considerada uma redução da dose inicial do fármaco, de cerca de 50% [40].

Os ajustes requeridos em doentes com polimorfismo enzimático visam aumentar a eficácia da terapia farmacológica ou, por outro lado, proporcionar maior segurança no tratamento [40]. Embora o metabolismo da amitriptilina seja afectado pelo polimorfismo enzimático, é de notar que o metabolismo dos antidepressivos tricíclicos mantém-se semelhante após dose única e múltiplas doses [41].

Excreção

A excreção da amitriptilina ocorre essencialmente através da urina, podendo encontrar-se uma pequena parte nas fezes [42]. Há dados que indicam que cerca de um terço a metade da excreção da amitriptilina ocorre nas primeiras 24 h[30], estando o tempo de meia-vida de eliminação entre as 10 e as 26 h[8].

1.3.3 Mecanismo de Acção

O mecanismo de acção da amitriptilina é comum ao das restantes aminas tricíclicas terciárias: consiste na inibição da recaptação dos neurotransmissores NA e 5-HT, aumentando as suas concentrações na fenda sináptica. Isto é possível através da inibição dos seus transportadores, transportador de recaptação de noradrenalina (NET) e transportador de recaptação de serotonina (SERT), respectivamente [8]. A amitriptilina apresenta igual afinidade para inibir ambos os transportadores [8]. No entanto, após a sua conversão ao seu metabolito activo nortriptilina, a afinidade de ligação ao receptor SERT diminui, prevalecendo maior selectividade para a inibição da recaptação da NA [8].

Nos casos de terapia prolongada com aminas tricíclicas terciárias, os níveis de NA e 5-HT na fenda sináptica estão continuamente aumentados, o que leva a uma hipersensibilidade dos receptores pós-sinápticos e que culmina na diminuição do número de receptores noradrenérgicos e serotoninérgicos [8].

Para além da ligação aos receptores acima referidos, a amitriptilina liga-se também a outros receptores, como os receptores adrenérgicos α -1 e receptores muscarínicos [43]. A ligação a receptores que não são os de interesse para a actividade farmacológica da amitriptilina culmina em efeitos adversos quando usada no tratamento da depressão. No entanto, desta ligação a outros receptores podem resultar outras utilidades terapêuticas do fármaco: da sua acção anticolinérgica resulta na sua utilidade no tratamento da enurese nocturna em crianças, estando esta utilização aprovada em Portugal [42, 44].

Para além das situações referidas a amitriptilina está também indicada, noutros países que não em Portugal, no tratamento de algumas doenças inflamatórias, como a fibromialgia, síndrome de fadiga crónica, síndrome do intestino irritável e dor facial atípica [45].

1.3.4 Interações farmacológicas e não farmacológicas

Podem encontrar-se diversas interações entre a amitriptilina e outros fármacos e não fármacos. Quando tomada concomitantemente com inibidores selectivos da recaptção da 5-HT com outros fármacos serotoninérgicos pode causar síndrome serotoninérgico [46]. Muitos dos sinais/sintomas deste síndrome são mediados pelo SNC, caracterizando-se por: alterações do estado mental (agitação ou confusão mental); excitação neuromuscular (tremores) e desregulação autonómica (hipertermia ou taquicardia) [47, 48]. Outros sintomas, como vómitos e diarreia, estão também presentes devido ao excesso de 5-HT no sistema nervoso periférico [49].

A co-administração de amitriptilina com moléculas que sejam inibidoras da enzima MAO proporciona um aumento dos neurotransmissores monoamina, como a 5-HT, podendo isto resultar em efeitos adversos severos associados à síndrome serotoninérgica [8], ou pode mesmo culminar em convulsões graves e morte [42].

A administração concomitante de amitriptilina com quinidina, cimetidina e fluoxetina, entre outros, pode desencadear uma interação farmacocinética visto que estes fármacos são inibidores da enzima CYP2D6, sendo esta enzima importante para o metabolismo da amitriptilina, e podendo desencadear toxicidade devido à sua acumulação [42, 50-52].

Devido à sua acção nos receptores colinérgicos, a toma de outros fármacos que sejam também antagonistas destes receptores pode levar a um efeito aditivo da acção anticolinérgica, podendo provocar visão turva, xerostomia, retenção urinária ou obstipação [42].

A amitriptilina interage com outros depressores do SNC como os barbitúricos, visto que pode potenciar o seu efeito depressor sobre o SNC, dando origem a depressão respiratória [42].

Como já referido, a ligação da amitriptilina às proteínas plasmáticas é muito elevada, pelo que a toma concomitante de outros fármacos que também possuam alta ligação a estas proteínas pode originar o deslocamento de um dos fármacos, sendo isto particularmente pertinente quando se trata de fármacos com margem terapêutica estreita [8].

Estudos realizados mostraram que a ingestão concomitante de bebidas alcoólicas e amitriptilina pode pronunciar os efeitos do álcool: aumentar a sonolência, reduzir a lucidez e a destreza [53].

Para além das interações acima referidas, sabe-se também que a ingestão de hipericão afecta a acção da amitriptilina. Os valores da área sobre a curva (AUC) deste antidepressivo tricíclico podem estar reduzidos em 22% aquando da toma concomitante de hipericão. A nortriptilina, metabolito activo da amitriptilina, é também afectada, podendo a sua AUC reduzir em 41% [54].

1.3.5 Efeitos Adversos e Toxicidade

Como indicado anteriormente, a amitriptilina interage com diversos receptores, sendo esta a principal origem dos seus efeitos adversos.

A ligação a receptores muscarínicos a nível do SNC é a responsável pelos efeitos anticolinérgicos [55], como xerostomia, visão turva, pupilas dilatadas, retenção urinária, diminuição da motilidade do tracto gastrointestinal, obstipação e aumento da frequência cardíaca [33].

Verifica-se também que os antidepressivos tricíclicos têm acções no sistema cardiovascular causando depressão do miocárdio e prolongando os tempos de condução cardíaca, nomeadamente o aumento do intervalo QT [56, 57]. Esta cardiotoxicidade está relacionada com o bloqueio dos canais de Na⁺ no coração [58], sendo esta situação particularmente perigosa no caso de sobredosagem [59], quando os níveis plasmáticos de amitriptilina se encontram cerca de 5 a 10 vezes mais altos do que as concentrações terapêuticas requeridas [8].

O bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos origina a redução da resistência periférica podendo resultar em hipotensão postural [60]. O bloqueio dos receptores de histamina causa o efeito sedativo da amitriptilina [61].

Podem também surgir exantemas e reacções de hipersensibilidade, como urticária ou fotossensibilização [62], podendo estas surgir apenas duas a seis semanas após o início da toma da amitriptilina [63, 64].

O aumento de peso surge também em consequência da toma de amitriptilina, sendo por vezes necessário alterar o antidepressivo prescrito, pois este é um factor que limita bastante a adesão à terapêutica [65].

Para além dos efeitos adversos habitualmente associados à amitriptilina, este fármaco pode ainda ser responsável por disfunção mitocondrial e aumento da produção de radicais livres [66].

No caso de ocorrer intoxicação com antidepressivos tricíclicos, o tratamento efectuado é apenas tratamento de suporte, visto não existirem antídotos efectivos. A administração de carvão activado deve ser considerada se passou pouco tempo após ingestão, porque apenas é eficaz no caso da absorção da amitriptilina ainda não ter ocorrido. Como a amitriptilina causa diminuição da motilidade gástrica, a sua própria absorção está retardada, o que amplia a janela de tempo na qual se poderá administrar carvão activado sendo este ainda eficaz [67].

No caso de ocorrência de taquidisritmias, deve usar-se o bicarbonato de sódio como fármaco de eleição [67].

É de notar que, embora bastante estudada em populações idosas e tendo sido referida como sendo efectiva, o uso da amitriptilina está muitas vezes limitado neste segmento da população pelos seus efeitos adversos, em particular pela acção anticolinérgica marcada. A nortriptilina tem sido referenciada como o tricíclico de primeira escolha para o tratamento da

depressão *major* em doentes idosos, uma vez que tem uma actividade anticolinérgica menor, menos efeitos adversos a nível cardíaco e menor ocorrência de hipotensão ortostática [68].

1.4 *Hypericum perforatum*

O *Hypericum perforatum*, também designado por Erva de S. João ou hipericão, é uma planta pertencente ao género *Hypericum* e família *Hypericaceae*. Cresce vulgarmente em zonas temperadas [69], sendo originária na Europa, do oeste da Ásia e do norte de África [70].

O uso do hipericão como planta medicinal remonta à Grécia antiga e desde os anos 80 que tem sido amplamente usado no tratamento da depressão [69]. Vários artigos na literatura têm salientado a utilidade do hipericão no tratamento de episódios depressivos leves a moderados [71, 72].

Na Europa, os principais produtores de hipericão são a Alemanha, a Itália e a Roménia, no entanto, é apenas na Alemanha que o uso do extracto de hipericão se encontra largamente difundido para o tratamento de sintomas leves a moderados da depressão [73].

1.4.1 Caracterização da planta e seus constituintes

O hipericão é uma planta perene, que apresenta uma flor amarela, com 5 pétalas. Quando observadas mais de perto são visíveis uns pontos negros, que quando esfregados entre os dedos originam uma pigmentação avermelhada, sendo que nesta se encontra a hipericina, um dos principais constituintes do hipericão [74]. Para além da hipericina, podem encontrar-se muitos outros constituintes (tabela II), mas apesar de o hipericão ser uma planta medicinal bastante bem estudada e caracterizada [74, 75], estima-se que 30 a 50 % dos seus compostos permaneçam ainda por identificar [74].

Tabela II: Alguns dos compostos activos presentes no hipericão [74, 76].

Naftodiantronas	Hipericina Pseudohipericina	Procianidinas	Procianidina Catequina Epicatequina
Floroglucínóis	Hiperforina Adiperforina	Óleos essenciais	Terpenos Álcoois
Flavonóides	Quercetina Hiperósido Quercitrina Isoquercitina Rutina	Aminoácidos	Ácido gama-aminobutírico(GABA)
Biflavonóides	Biapigenina	Fenilpropanos	Ácido cafeíco Ácido clorogénico
		Xantonas	Noratiriol

Diversos estudos têm mostrado que a hiperforina apresenta actividade antidepressiva considerável [77], e que este constituinte é também o principal responsável por inúmeras interacções com fármacos [78].

1.4.2 Mecanismo de acção

Embora haja imensos estudos com o hipericão, o seu mecanismo de acção ainda não está completamente esclarecido [79]. Estudos realizados *in vitro* sugeriram inicialmente que o extracto de hipericão exercia a sua acção antidepressiva pela inibição da enzima MAO [80]. No entanto, estudos mais recentes revelaram que a inibição desta enzima apenas ocorre para concentrações superiores àquelas que estão presentes nos extractos comercialmente disponíveis [75, 80]. Para além disso, estudos *in vitro* demonstraram também que a hiperforina e a adiperforina são inibidores potentes não específicos da recaptação dos neurotransmissores NA, 5-HTe DA [75, 77]. Outros estudos mostraram também que o hipericão leva à regulação negativa dos receptores beta-adrenérgicos e à regulação positiva dos receptores 5-HT₂[75].

1.4.3 Dose

Ainda não estão completamente estabelecidas as doses para o uso de hipericão como antidepressivo [79]. No entanto, há recomendações que indicam a toma de 600 mg por dia, dividida em 3 tomas, podendo esta dose aumentar para 1200 mg por dia, quando necessário para extractos de hipericão contendo 0,3% de hipericina [81]. É importante salientar que a concentração dos vários constituintes do hipericão varia consoante o estágio de desenvolvimento da planta, o clima onde a planta cresceu ou o solvente de extracção utilizado no processo de produção do extracto. Por exemplo, o conteúdo em hipericina e pseudohipericina na planta pode variar entre os 0,3 e os 3% e o conteúdo em hiperforina pode variar entre os 0 e 6% [76].

Pelo facto de se tratar de um produto natural surge muitas vezes a ideia de se tratar de um produto que não trará problemas, por se considerar que “tudo o que é natural é seguro”; no entanto, tal não é verdade e deve ser prestada particular atenção a este tipo de substâncias, pois extractos provenientes de diferentes lotes podem conter variações nas concentrações dos vários compostos activos ou desencadear interacções com fármacos quando administrados concomitantemente [82-84]. É de salientar, portanto, a importância do doseamento e padronização destes constituintes nos extractos comercialmente disponíveis no sentido de tentar diminuir a variação das quantidades destes compostos entre os diferentes extractos. Em Portugal, para além dos extractos de hipericão, está disponível também uma formulação em comprimidos de 250 mg, sendo a posologia recomendada de dois comprimidos por dia.

1.4.4 Utilização

Para além do uso recorrente do hipericão como potencial antidepressivo, este extracto pode ter outras aplicações, devido aos seus potenciais efeitos ansiolíticos, antibacterianos [85, 86], antivirais [76] e anti-inflamatórios [87]. Os mecanismos de acção subjacentes a estas possíveis actividades do extracto ainda não estão completamente esclarecidos, nem se sabe especificamente quais os constituintes que contribuem para estes efeitos [79].

Para além destas aplicações, tem surgido mais recentemente uma outra aplicação para o extracto de hipericão: a sua utilização na terapia antitumoral fotodinâmica. A hipericina é um dos fotossensibilizadores mais potentes encontrados na natureza e é através desta característica que surge esta nova aplicação do hipericão. Esta terapia antitumoral consiste na administração de uma substância fotossensibilizante com posterior aplicação de luz visível para a áreatumoral, desencadeando a formação de radicais livres que contribuem para a destruição tumoral por apoptose celular [88].

1.4.5 Interacções

Diversos estudos realizados demonstram que o hipericão interage com imensos fármacos actualmente disponíveis, sendo estas interacções de extrema importância, na medida em que a sua ocorrência pode afectar o efeito terapêutico de fármacos que estejam prescritos e que sejam essenciais para o controlo de uma determinada patologia [89].

As interacções estabelecidas entre o hipericão e diversos fármacos advêm do facto desta planta medicinal modular a actividade das isoformas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo de inúmeros fármacos. Por exemplo, o extracto de hipericão é um potente indutor da enzima CYP3A4 [90] e, sendo esta uma enzima que intervém no metabolismo de mais de 50% dos fármacos comercialmente disponíveis [91], surgem potenciais interacções com imensos fármacos [92, 93]. O hipericão é também responsável pelo aumento da actividade da glicoproteína P, um transportador responsável pela absorção e excreção de vários fármacos do organismo [77, 90, 94, 95].

Ao longo dos anos, têm sido identificadas várias interacções clinicamente significativas. Os contraceptivos orais interagem com o hipericão, pois o etinilestradiol, responsável pela inibição da ovulação, é inactivado pela CYP3A4. Com o aumento da actividade desta enzima, ocorre maior inactivação do etinilestradiol, que assim não impede a ovulação [96].

O imunossupressor ciclosporina pode ver também a sua actividade reduzida pelo hipericão, pois é substrato para a glicoproteína P e é metabolizada pela CYP3A4. Desta forma, as concentrações plasmáticas deste fármaco podem baixar para níveis subterapêuticos [97, 98].

A toma de múltiplas doses de extracto de hipericão pode afectar a concentração máxima e a AUC da digoxina, podendo a sua eficácia ficar diminuída [99].

A toma de varfarina ou outros anticoagulantes orais concomitantemente com hipericão deve ser cuidadosamente monitorizada, uma vez que a eficácia destes fármacos pode estar

reduzida devido ao aumento do seu metabolismo, o que pode culminar em valores do rácio internacional normalizado (INR) instáveis [100, 101].

As benzodiazepinas como o alprazolam e o midazolam, que são sobretudo metabolizadas pela CYP3A4, podem também ver o seu efeito diminuindo após alguns dias (mais de 3) de consumo de hipericão [102].

Além destes, também a actividade farmacológica da amitriptilina é afectada pela toma concomitante de hipericão. De facto, segundo um estudo de *Johneet al.*, a AUC da amitriptilina diminui em 22% e a AUC da nortriptilina em 41%. O autor menciona ainda que a origem desta interacção pode residir no facto de estarem envolvidas isoformas de CYPs no metabolismo da amitriptilina, bem como pelo facto deste fármaco ser substrato para a glicoproteína-P [54].

Para além das interacções farmacocinéticas acima referidas, podem também surgir interacções farmacodinâmicas aquando da toma concomitante de hipericão com ISRS [103]. Assim, podem surgir os sintomas característicos do excesso de serotonina no SNC, nomeadamente, os sintomas da síndrome serotoninérgica [104]. Alguns fármacos ISRS também aumentam a sensibilidade à luz, que poderá ser agravada pelo facto de o hipericão também exercer esta acção devido à presença de hipericina na sua composição [105].

1.4.6 Efeitos adversos e toxicidade

No geral, os efeitos adversos relacionados com a toma de hipericão são semelhantes aos efeitos adversos que surgem aquando da toma de antidepressivos como os inibidores selectivos da recaptação de serotonina [106]: irritação, mudanças de humor e agitação. Além destes, sintomas a nível gastrointestinal têm sido também frequentemente relatados, bem como a fotossensibilidade devida à presença de hipericina e pseudohipericina [107].

2. Objectivos

A amitriptilina é um fármaco bastante usado no tratamento de quadros de depressão. Contudo, muito falta ainda descobrir no que se refere às interacções com fármacos e outros compostos, incluindo produtos naturais.

O extracto de hipericão é um produto natural amplamente usado o qual apresenta inúmeras interacções farmacodinâmicas e farmacocinéticas com fármacos e outros compostos administrados concomitantemente.

Dado o crescente uso de amitriptilina e a ampla utilização de hipericão, importa estudar a toxicidade induzida por ambos os compostos bem como a possibilidade de ocorrência de uma interacção entre eles. Deste modo, o objectivo do presente trabalho foi avaliar a toxicidade *in vitro*, em células hepáticas (HepG2) e intestinais (Caco2), da amitriptilina e do extracto de hipericão, quando administrados isoladamente ou em simultâneo.

3. Material e Métodos

3.1 Compostos, soluções e meios de cultura

- Amitriptilina (Sigma-Aldrich, Inc.)
- Extracto hidroalcoólico de *Hypericum perforatum* (EPO,Srl.)

- Meio de cultura *Dulbecco's Modified Eagle's Medium high glucose* (DMEM; Sigma-Aldrich Inc.) completo (DMEM - C) e incompleto (DMEM -I)
- Meio de cultura *Roswell Park Memorial Institute Medium*(RPMI; Sigma-Aldrich Inc.) completo (RPMI - C) e incompleto (RPMI - I)
- Soro fetal bovino (FBS; Sigma-Aldrich, Inc.)
- Mistura de antibióticos e antimicótico (penicilina, estreptomicina e anfotericina B) (Sigma-Aldrich Inc.)
- Tripsina-EDTA a 0,25 % (Sigma-Aldrich Inc.)
- Tampão fosfato salino 1X (PBS 1X)
- Dimetilsulfóxido (DMSO; Sigma-Aldrich Inc.)Azul de tripano 0.4% (v/v)
- Solução de 40 mM HCl em Isopropanol
- Solução de MTT a 0,5 mg/mL

A composição e preparação das soluções encontram-se descritas no anexo I.

3.2 Instrumentação

- Microscópio óptico Olympus
- Estufa NUAIRE DHD *Autoflow Co₂Air Jacketed*
- Incubadora DH autoflow NUAIRE
- Centrífuga Sigma 3K18C Bioblockscientific
- Leitor espectrofotométrico de microplacas Anthos 2020
- Câmara de fluxo laminar NUAIRE class II
- Hemocitómetro ou câmara de Neubauer

3.3 Material biológico

Para estudar a citotoxicidade da amitriptilina e do extracto de hipericão foram usadas duas linhas celulares: HepG2 e Caco2.

3.3.1 HepG2

A linha celular HepG2 foi pela primeira vez isolada em 1972 de um hepatoblastoma primário de um rapaz argentino de 11 anos. Estas células aderentes e que crescem em monocamada, mantêm muitas das características dos hepatócitos e estão entre as mais utilizadas em ensaios toxicológicos, farmacológicos e estudos do metabolismo de fármacos *in vitro* [108, 109]. Constituem uma ferramenta importante para estudos de toxicidade [110].

O meio de cultura usado para a manutenção e crescimento celular foi o DMEM *high* glucose, suplementado com 10% de FBS e 100 U/mL da mistura de antibiótico e antimicótico [111]. As células foram mantidas numa incubadora 37°C, com 5% de CO₂ e em atmosfera húmida.

3.3.2 Caco2

As células Caco2 são uma linha celular constituída por células epiteliais de adenocarcinoma colorectal heterogéneo, desenvolvidas pelo Instituto de Pesquisa para o Cancro Sloan-Kettering [112]. Estas células são aderentes e crescem em monocamada. Para além disso, possuem um elevado grau de diferenciação, bem como a capacidade de diferenciação espontânea na presença de meio de cultura que contenha glucose e soro [113]. As células Caco2 são vulgarmente usadas como um modelo da barreira intestinal, podendo assim estudar-se o transporte de moléculas através desta barreira [114].

O meio de cultura usado na manutenção destas células foi o RPMI suplementado com 10 % de FBS, 2 mM de L-glutamina, 0,1 mM de aminoácidos não essenciais (NEAA) e 100 U/mL da mistura de antibióticos e antimicótico. As células foram mantidas numa incubadora 37°C, com 5% de CO₂ e atmosfera húmida.

3.4 Culturas celulares

- Descongelamento

Para que as células que se encontravam congeladas e conservadas em azoto líquido pudessem ser usadas, procedeu-se ao seu descongelamento. Para tal, uma alíquota foi colocada num banho a 37 °C para descongelar. Simultaneamente, o meio de cultura adequado a cada uma das linhas celulares foi também pré-aquecido a 37 °C. As células entretanto descongeladas foram adicionadas a cerca da 4 a 5 mL de meio de cultura num tubo de 15 mL e a suspensão foi centrifugada a 230 rotações por minuto (rpm) durante 5 min. Após a centrifugação, o sobrenadante foi descartado, de forma a eliminar o meio de criopreservação que continha o DMSO. O *pellet* constituído pelas células foi ressuspenso em 1 mL de meio de cultura completo adequado e o correspondente a 1×10^6 células foram transferidos para um frasco de cultura de 25 cm², onde previamente tinham sido adicionados 5 mL de meio de cultura. Foi substituído o meio de cultura a cada 2-3 dias.

- Contagem do número de células

Para se proceder à contagem das células retiraram-se 10 µL da suspensão de células e adicionaram-se a igual volume de solução de azul de tripano 0,4% (v/v) (10 µL), homogeneizando-se a mistura. Posteriormente, 10 µL desta suspensão foram colocados num hemocitómetro ou câmara de Neubauer e procedeu-se à contagem do número de células total através da fórmula:

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

- Passagem das células / Tripsinização

Quando as células atingiam 90-95% de confluência no caso das HepG2 e 80-90% no caso das Caco2, procedeu-se à tripsinização das células, recorrendo a uma solução de tripsina-EDTA (0,25% (v/v)). Para tal, aspirou-se o meio de cultura dos frascos que continham as células, procedeu-se a uma lavagem com PBS e adicionou-se tripsina-EDTA (3mL/frasco de 25 cm², 6 mL/frasco de 75 cm² e 10 mL/frasco de 175 cm²) ao frasco contendo as células. Esta ficou a actuar cerca de 3 a 5 min na incubadora a 37 °C, para facilitar a acção da tripsina. Quando necessário, submeteu-se ainda o frasco a umas ligeiras pancadas secas, para auxiliar a libertação das células do fundo do frasco; após a confirmação, ao microscópio óptico, de que todas as células se haviam soltado, a acção da tripsina foi interrompida com a adição de pelo menos o dobro do volume adicionado de tripsina de meio de cultura completo. A suspensão celular obtida foi transferida para um tubo de 15/50 mL, o qual foi centrifugado a 230 rpm durante 5 minutos. Após centrifugação, o sobrenadante foi rejeitado e o *pellet* foi ressuspendido em 1 mL de meio de cultura apropriado. Para o crescimento de ambas as culturas celulares, foi feita uma passagem de 1:4 a 1:8.

Os volumes de meio de cultura completo utilizados para manutenção das culturas celulares em frascos de cultura celular foram: frascos de 25 cm² - 5 mL; frascos de 75 cm² - 15 mL; e, frascos de cultura de 175 cm² - 30 mL.

Nos casos em que se pretendeu tripsinizar as células para placas *multiwell* de 96 poços, o processo foi realizado do mesmo modo sendo que, após a contagem das células, foram semeadas 2,5x10⁴ ou 2x10⁴ células/poço no caso de se tratar de células HepG2 ou Caco2, respectivamente, em meio adequado completo correspondente. Após este passo, as placas de cultura contendo as células foram colocadas numa incubadora com 5 % de CO₂, a 37 °C e sob condições de atmosfera húmida até serem alcançados os valores pretendidos de confluência (mencionados anteriormente) para a realização dos ensaios MTT.

- Congelamento

Para se proceder ao congelamento de células é necessário recorrer à tripsinização, para que as células, que crescem aderentes ao fundo dos frascos de cultura, se soltem e fiquem em suspensão. Para tal, após lavagem das células com PBS, adição de tripsina, centrifugação, ressuspensão das células e sua contagem, tal como descrito anteriormente, adicionaram-se 1×10^6 células e fez-se um volume total de 1mL de meio de cultura completo contendo adicionalmente 10% DMSO. Após este processo transferiu-se a totalidade do volume para um tubo de criopreservação o qual foi mantido, sequencialmente, 4 h a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 48 h a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, posteriormente, foi transferido para um contentor de azoto líquido para posterior armazenamento.

3.5 Compostos testados e sua incubação com as células

Neste trabalho laboratorial foi testada a potencial citotoxicidade promovida pela amitriptilina e/ou pelo extracto de hipericão. Para tal, procedeu-se à preparação das respectivas soluções. No caso da amitriptilina foi preparada em DMSO uma solução *stock* de 10 mM, a partir da qual se prepararam as restantes soluções no meio de cultura apropriado para cada linha celular. O extracto de hipericão foi preparado com 5% de DMSO e 0,1% de ácido clorídrico, para obter a solução *stock* (10 mM). Partiu-se desta solução para preparar as restantes soluções para incubar com as células (anexo II).

A citotoxicidade *in vitro* da amitriptilina e do extracto de hipericão foi testada isoladamente e em conjunto, nas diferentes concentrações seleccionadas com base a trabalhos previamente realizados pelo grupo e de acordo com o mencionado na literatura (tabela III). Da mesma forma foram avaliados vários tempos de incubação (12, 24, 48 e 72 horas) em ambas as linhas celulares.

Após este procedimento, realizaram-se ensaios de MTT para cada uma das condições experimentais.

Quando a confluência das células nas placas de cultura de 96 poços se encontrava entre os valores pretendidos (para células HepG2 entre 90 a 95% e para células Caco2 entre 80 e 90%) substituiu-se o meio de cultura correspondente (completo), por meio de cultura semelhante mas sem adição de FBS (incompleto). Aproximadamente 12 h depois, o meio dos poços que continham as células foi aspirado e substituído pelas soluções que continham os compostos em estudo, a diferentes concentrações e durante vários tempos de incubação (12, 24, 48 e 72 h). Salienta-se que todas estas concentrações foram preparadas em meio de cultura apropriado sem FBS.

Cada experiência foi realizada em triplicado ou quadruplicado, num total de pelo menos três experiências independentes.

Tabela III: Concentrações das soluções de amitriptilina, extracto de hipericão e amitriptilina + extracto de hipericão usadas nos ensaios de citotoxicidade.

Composto em estudo	Concentrações testadas (μM)				
Amitriptilina	1	10	100	200	300
Hipericão	1	10	50	100	
Amitriptilina/Hipericão	1/1	10/10	100/50	200/100	

3.6 Ensaios de citotoxicidade - MTT

- Fundamento da técnica

O ensaio MTT é um ensaio espectrofotométrico que permite quantificar a viabilidade das linhas celulares em estudo para assim conseguir avaliar a influência de certos compostos nas células. Esta viabilidade celular é estudada através do metabolismo das células, sendo que, quando estas estão viáveis serão capazes de metabolizar o MTT, através da sua redução a cristais de formazano de cor azul púrpura/violeta, que ficam no interior das células. As desidrogenases mitocondriais associadas ao NADPH e ao NADH são as enzimas capazes de efectuar esta conversão sempre que as células se encontrem viáveis sendo, por isso, a quantificação da formação de cristais uma medida da viabilidade celular[115].

- Protocolo Experimental

Após a exposição das células aos compostos nos períodos de tempo definidos, o meio de cultura que continha o(s) composto(s) testado(s) foi removido. Após este processo foi realizada uma lavagem com PBS 1X e foi colocado o MTT - 150 μL por cada poço. As placas foram colocadas na incubadora, ao abrigo da luz, durante cerca de 2 h. Terminado o período de incubação, removeu-se o MTT anteriormente colocado nos poços e foram adicionados 150 μL de 40 mM de ácido clorídrico em isopropanol em cada /poço, realizando vários movimentos de 'up/down' com o auxílio de uma micropipeta, para que os cristais formados se dissolvessem. Posteriormente, transferiu-se o conteúdo de cada um dos poços para uma nova placa de 96 poços (para evitar a interferência da coloração dos poços conferida pelo extracto). Procedeu-se à leitura das absorvâncias a 570 nm de cada um dos poços com recurso a um espectrofotómetro de microplacas.

3.7 Análise estatística dos resultados

A análise dos resultados foi realizada através do programa Microsoft Excel 2007®. A percentagem de células viáveis após incubação das células com os compostos testados foi

calculada usando os valores das absorvâncias obtidas após a realização do ensaio MTT e seguindo a seguinte fórmula:

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

Assim, foram obtidos gráficos onde se compararam os valores de viabilidade celular obtidos para as várias concentrações e nos vários períodos de incubação testados com os mesmos valores obtidos nos controlos (células não tratadas).

Os valores obtidos para a viabilidade celular foram comparados entre si através do teste *t*-Student, que pesquisou a existência de diferenças significativas em termos de viabilidade, e consequente citotoxicidade, entre as células controlo (0 μM de amitriptilina, 0 μM de extracto de hipericão e 0 μM de amitriptilina + hipericão) e as células dos grupos testados para cada uma das concentrações e tempos estudados.

Os valores foram considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$ (*).

4. Resultados e discussão

Como indicado anteriormente, neste trabalho foi avaliada a toxicidade de amitriptilina e do extracto de hipericão de forma isolada e em conjunto, quando incubados com células intestinais e hepáticas, através de ensaios de MTT. Para tal, foram usadas as linhas celulares Caco2 e HepG2, nas quais a viabilidade de células não tratadas com os compostos de interesse (controlos) foi comparada com a mesma das células colocadas em contacto com o fármaco e/ou o extracto.

Nesta secção, são apresentados e discutidos os resultados obtidos para ambas as linhas celulares estudadas.

4.1 Células Caco2

É no intestino que ocorre a absorção da maior parte dos fármacos bem como de outros compostos, fazendo com que este tecido desempenhe um papel crucial nas suas acções e o estudo da toxicidade que estes podem induzir assume também uma grande relevância.

A figura 3 e a tabela IV mostram os efeitos da amitriptilina ao nível da viabilidade celular nas células Caco2, após incubação com várias concentrações de fármaco (1, 10, 100, 200 ou 300 μM) nos vários períodos de tempo considerados (12, 24, 48 ou 72 h).

Com base nos resultados apresentados, observou-se que a incubação destas células com amitriptilina a 1 μM não afectou a viabilidade destas células, visto que a percentagem relativa de células viáveis após a incubação com o composto se manteve inalterada. Relativamente à incubação destas células com 10 μM de amitriptilina observou-se um aumento da viabilidade

celular entre as 12 e as 24h de incubação, seguido de um ligeiro decréscimo para incubações de 48 e 72 h. Uma possível explicação para justificar o aumento observado pode residir no facto de se terem determinado percentagens relativas de viabilidade celular após 24 h de incubação com desvios-padrão relativamente elevados, o que, de algum modo, pode estar a influenciar as observações feitas. Neste caso, deveria repetir-se a experiência, com mais replicados (aumentar o número de experiências e o número de replicados em cada experiência), a fim de diminuir alguma da variabilidade obtida em termos de percentagens determinadas e confirmar se o aumento observado se manteria, ou não.

Relativamente às concentrações mais elevadas de fármaco (100, 200 e 300 μM), observou-se que a viabilidade celular era inferior, comparativamente aos controlos, para todos os períodos de incubação testados. Após 12 h de incubação, observou-se que sobretudo 200 e 300 μM de amitriptilina promoveram um drástico decréscimo na viabilidade destas células (35,81 % \pm 3,33 e 16,82 % \pm 0,46, respectivamente) e, ao longo dos períodos de incubação subsequentes, o decréscimo manteve-se bastante acentuado. Quanto à incubação das Caco2 com 100 μM de amitriptilina, observou-se que após 12 h de incubação o fármaco promoveu um ligeiro decréscimo na viabilidade das células, que se acentuou bastante nos períodos de tempo posteriores, para valores próximos dos observados para as duas maiores concentrações de fármaco usadas.

No entanto, importa referir que, para qualquer uma das três concentrações mais elevadas de amitriptilina, a viabilidade determinada após 72 h de incubação com o fármaco foi ligeiramente superior à mesma após 48 h de incubação o que pode dever-se ao facto do composto deixar de ser tão tóxico para as células Caco2 para períodos de incubação mais longos e, por isso, as células que não sofreram morte celular recuperaram da toxicidade induzida anteriormente e proliferaram.

No geral, observou-se que, para incubações menos prolongadas (até 24 h), é sobretudo a concentração de amitriptilina usada que influencia a toxicidade induzida nestas células, ao passo que, para incubações mais prolongadas a citotoxicidade induzida pela amitriptilina nas células Caco2 depende quer da concentração quer do tempo de incubação. Estes resultados corroboram os obtidos num estudo realizado por Arimochi *et al.* (2006), no qual o autor também testou a toxicidade da amitriptilina (50 μM) numa outra linha celular que mimetiza o epitélio intestinal, a linha celular HT29, no qual o autor observou que a viabilidade celular destas células quando incubadas 24 h com 50 μM de amitriptilina decresceu para valores abaixo dos 40% [116].

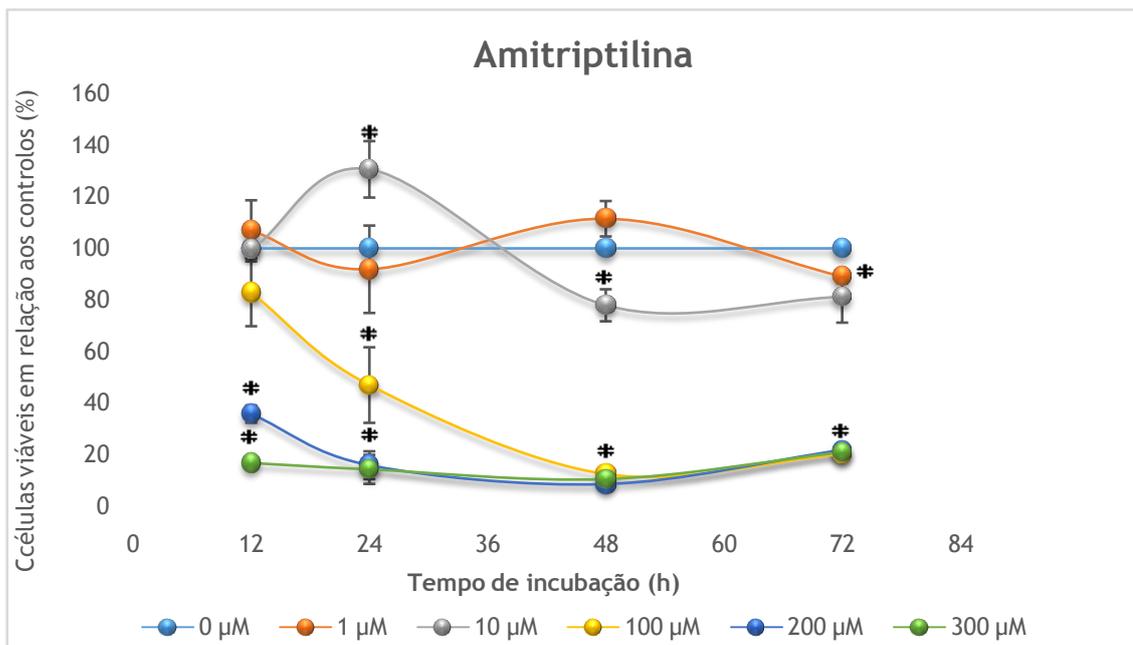


Figura 3: Gráfico da percentagem de células Caco2 viáveis após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina (1, 10, 100, 200 ou 300 µM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h) (*p<0,05).

Tabela IV: Percentagem da viabilidade das células Caco2 relativamente aos controlos, após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina (1, 10, 100, 200 ou 300 µM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h). Os valores apresentados correspondem à média ± desvio padrão, resultante de três experiências independentes realizadas cada uma em triplicado ou quadruplicado (* p < 0.05).

	Concentração (µM)	Viabilidade celular relativa #			
		12h	24h	48h	72h
Amitriptilina	0	100	100	100	100
	1	106,81 ± 11,83	91,91 ± 16,94	111,49 ± 6,86	89,07 ± 2,67*
	10	99,51 ± 3,28	130,63 ± 10,94*	77,95 ± 6,20*	81,23 ± 10,01
	100	82,98 ± 13,13	47,04 ± 14,65*	12,54 ± 1,20*	20,35 ± 1,03*
	200	35,81 ± 3,33*	15,99 ± 5,39*	8,69 ± 0,88*	21,92 ± 1,11*
	300	16,82 ± 0,46*	14,38 ± 5,62*	10,59 ± 3,35*	21,03 ± 1,36*

#valores expressos em percentagem (%)

Como figura na tabela V e figura 4, a exposição das células Caco2 a duas concentrações de extracto de hipericão durante vários tempos de incubação também promove alterações na viabilidade destas células. Como se pode observar, para ambas as concentrações testadas (1 e 10 µM) ocorreu um decréscimo da viabilidade celular. De facto, quando as células foram incubadas com 10 µM de extracto de hipericão, observou-se uma diminuição da viabilidade celular bastante significativa após 12, 24 e 48 h de incubação, tendo sido mais notória às 48h (25,43 % ± 1,99). No entanto, após 72 h, os valores de viabilidade aumentaram para valores

próximos dos controlos. No que respeita à concentração de 1 μM , a toxicidade promovida pelo extracto de hipericão foi, à semelhança do observado aquando da incubação com 10 μM , mais notória após 48 h, onde a percentagem de células viáveis comparativamente com os controlos foi de $41,95\% \pm 12,18$. No entanto, para ambas as concentrações, após 72h de incubação com o fármaco, a citotoxicidade diminuiu, na medida em que a viabilidade celular determinada aumentou para $79,26\% \pm 5,68$ e $85,08\% \pm 7,00$ para 1 e 10 μM , respectivamente.

Estes resultados estão de acordo com o que foi descrito por Tian *et al.* (2005), num estudo realizado em células LS-180, no qual o autor também observou um decréscimo da viabilidade celular destas células, para tempos de incubação até 48 h para uma concentração de extracto de 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [117].

Estabelecendo uma comparação entre a toxicidade nas células Caco2 causada pelo extracto de hipericão e pela amitriptilina quando incubados separadamente, pode verificar-se que, para as mesmas concentrações (1 e 10 μM), o fármaco causou uma menor citotoxicidade comparativamente com o extracto de hipericão.

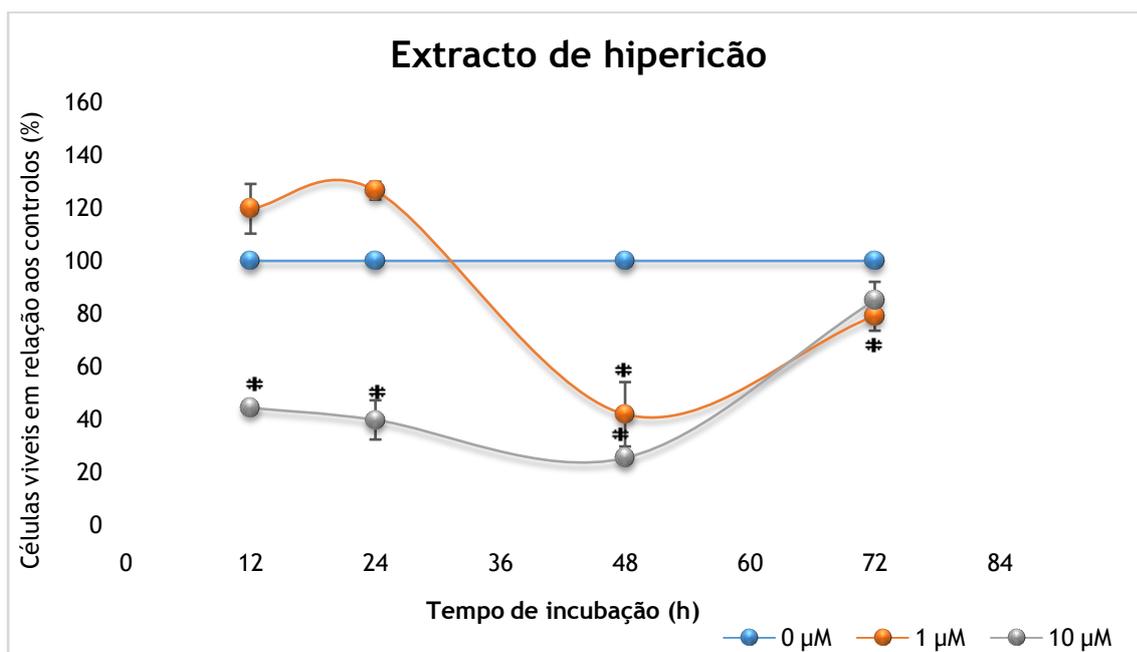


Figura 4: Gráfico da percentagem de células Caco2 viáveis após exposição a diferentes concentrações de extracto de hipericão (1 e 10 μM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h) (* $p < 0,05$).

Tabela V: Percentagem da viabilidade das células Caco2 relativamente aos controlos, após exposição a diferentes concentrações de extracto de hipericão (1 e 10 µM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h). Os valores apresentados correspondem à média ± desvio padrão, resultante de três experiências independentes realizadas cada uma em triplicado ou quadruplicado. (* p<0,05).

Extracto de hipericão	Concentração (µM)	Viabilidade celular relativa #			
		12h	24h	48h	72h
	0	100	100	100	100
	1	119,74±9,41	126,61±3,36	41,95 ±12,18*	79,26±5,68*
	300	44.,39±2,10*	39,82±7,43*	25,43±1,99*	85,08±7,00

valores expressos em percentagem (%)

Para além do estudo sobre a toxicidade que a amitriptilina e o extracto de hipericão exercem isoladamente nas células Caco2, foram também realizados ensaios para perceber a influência que estes compostos podem ter no que respeita à viabilidade celular e, por consequência, citotoxicidade, quando incubados em conjunto (tabela VI e figura 5). Assim, foram preparadas duas soluções contendo os compostos de interesse: uma contendo 1 µM de amitriptilina e 1 µM de extracto de hipericão e outra contendo 10µM de cada um dos compostos. Dos resultados obtidos, observou-se que a incubação de células Caco2 com 1µM de amitriptilina e 1 µM de extracto de hipericão originou um ligeiro aumento na viabilidade celular após 12 h de incubação, seguindo-se uma diminuição às 48 e 72 h tendo, contudo, sido mais acentuada às 48 h. Relativamente à incubação destas células com 10µM de amitriptilina e 10µM de extracto de hipericão, verificou-se que a exposição das células a ambos os compostos foi citotóxica para todos os tempos estudados. Após 12 e 24 h de incubação com os compostos, apenas cerca de 40% das células se encontravam viáveis comparativamente aos controlos. Contudo, entre as 24 e as 48 h de incubação com ambos os compostos, a viabilidade celular decresceu para 25,07 % ± 3,66, ao passo que após 72 h de incubação, a viabilidade celular determinada foi superior à verificada após 48 h, embora seja ainda inferior em relação às células não tratadas (68,78 % ± 6,44), o que sugere que, após três dias (72 h) de contacto com os compostos, a toxicidade destes é menor em relação aos outros períodos testados. Estes dados podem dever-se ao facto do extracto de hipericão ter uma cor bastante intensa (castanho avermelhado) e, aquando da leitura das absorvâncias, mesmo após a lavagem com PBS 1X dos poços que continham as células, existe a possibilidade da coloração do extracto não ter sido totalmente removida e possa ainda ter interferido no valor de absorvância lido. No entanto, uma outra justificação pode estar relacionada com a possibilidade de alguns dos metabolitos apresentarem menor toxicidade comparativamente aos compostos inicialmente presentes no extracto. De facto, os metabolitos formados podem ser menos citotóxicos que o próprio extracto para estas células, no entanto, seriam necessários estudos complementares nos quais os metabolitos fossem analisados a fim de corroborar, ou não, esta hipótese.

De um modo geral, a solução de concentração mais elevada (10/10 μ M) originou, em todos os tempos de incubação testados, um maior decréscimo da viabilidade celular, o que se traduz em maior toxicidade quando comparada com a solução menos concentrada (1/1 μ M).

Comparando o perfil deste gráfico com os dois anteriores, pode concluir-se que o perfil de citotoxicidade das células Caco2 resultante da incubação conjunta com amitriptilina e extracto de hipericão se assemelha mais ao perfil da toxicidade do extracto de hipericão. Isto significa que, na presença dos dois compostos, e para as concentrações testadas, a toxicidade observada nestas células se deve maioritariamente ao extracto e não tanto à amitriptilina. Além disso, sobretudo após 72 h de incubação, os resultados sugerem que, na presença de amitriptilina, a toxicidade induzida pelo extracto de hipericão a 10 μ M é superior, comparativamente com a mesma quando da incubação isolada com o extracto, o que se pode confirmar pelos valores de viabilidade inferiores observados para estas células quando os dois compostos foram incubados conjuntamente. Pelo contrário, a incubação conjunta com 1 μ M de fármaco e 1 μ M de extracto originou um decréscimo ligeiramente menor na viabilidade das células Caco2.

Estas observações são especialmente pertinentes no que se refere a tratamentos de doentes que estejam a ser realizados recorrendo a este fármaco e que, concomitantemente, tomem hipericão em alguma das suas formas. Tal porque, dependendo da concentração de extracto, a toma conjunta de amitriptilina e hipericão pode alterar a toxicidade do fármaco e interferir no seu mecanismo de acção, a nível do intestino. No entanto, tal hipótese terá de ser futuramente testada em estudos realizados *in vivo*.

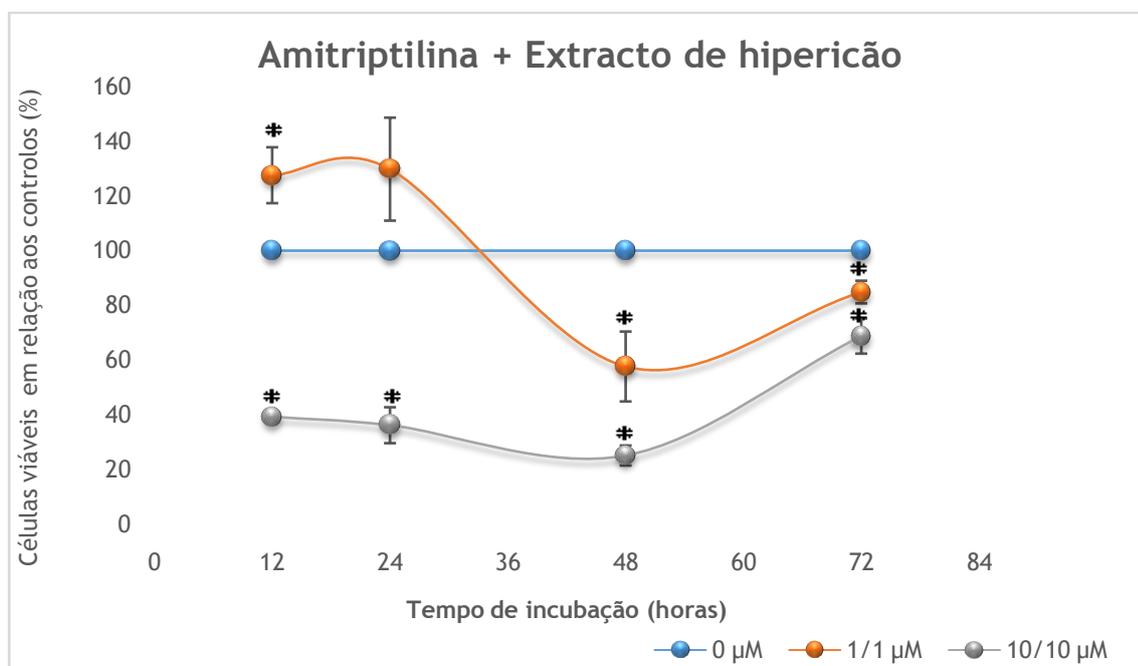


Figura 5: Gráfico da percentagem de células Caco2 viáveis após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina + extracto de hipericão (1/1 e 10/10 μ M) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h) (* p<0,05).

Tabela VI: Percentagem da viabilidade das células Caco2 relativamente aos controlos, após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina + extracto de hipericão (1/1 e 10/10 μM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h). Os valores apresentados correspondem à média \pm desvio padrão, resultante de três experiências independentes realizadas cada uma em triplicado ou quadruplicado. (* $p < 0,05$).

Amitriptilina +Hipericão	Concentração (μM)	Viabilidade celular relativa [#]			
		12h	24h	48h	72h
	0	100	100	100	100
	1/1	127,61 \pm 10,23*	129,83 \pm 18,84	57,62 \pm 12,79*	84,87 \pm 4,14*
	10/10	39,16 \pm 1,46*	36,15 \pm 6,58*	25,07 \pm 3,66*	68,78 \pm 6,44*

[#]valores expressos em percentagem (%)

4.2 Células HepG2

O tecido hepático desempenha um papel fundamental no metabolismo de inúmeros compostos, incluindo a amitriptilina e diversos constituintes do extracto de hipericão. Como mencionado acima, a linha celular hepática HepG2 possui bastantes propriedades dos hepatócitos e é amplamente usada em estudos de metabolização *in vitro* e, por isso, foi seleccionada neste estudo.

Tal como descrito para as células Caco2, também para as HepG2 foram testadas cinco concentrações de amitriptilina (1, 10, 100, 200 ou 300 μM) cada uma das quais em vários tempos de incubação (12, 24, 48 ou 72 h).

Os resultados obtidos encontram-se representados na figura 6 e tabela VII. Para as concentrações mais baixas (1 e 10 μM) verificou-se que, de um modo geral, as células não revelaram diminuições na sua viabilidade celular estatisticamente significativas. Ou seja, 1 e 10 μM de amitriptilina não revelaram ser citotóxicas para estas células. Pelo contrário, para as concentrações mais elevadas (100, 200 e 300 μM) observou-se uma diminuição da viabilidade celular relativa destas células, sendo que, todas as concentrações em cada um dos períodos de tempo testados revelaram ser citotóxicas para estas células.

O perfil obtido para estas concentrações é, de um modo geral, semelhante ao obtido para as células Caco2: a toxicidade revelou-se inicialmente mais acentuada para 100 e 200 μM de fármaco (às 12 e 24 h de incubação), tendendo a dissipar-se esta diferença com o aumento do período de exposição. De facto, a amitriptilina a 300 μM , logo após 12 h de incubação e para todos os tempos subsequentes testados, promoveu um decréscimo da viabilidade celular nestas células da ordem dos 90 % (menos de 10% das células se mantinham viáveis). Por sua vez, a incubação com 200 μM de amitriptilina, originou uma citotoxicidade também evidente desde as 12h de incubação com o fármaco, aumentando até às 24h e, a partir desse momento, manteve-se constante em valores semelhantes aos verificados para os 300 μM . No caso da incubação das células com amitriptilina a 100 μM , após 12h, cerca de 60% das células encontravam-se viáveis (59,85 % \pm 3,05); até às 48 h, estes valores foram diminuindo e, após

72 h de incubação a viabilidade celular relativa destas células (em %) era semelhante à determinada aquando da incubação das células HepG2 com 200 e 300µM de amitriptilina. Assim, tal como observado para as células Caco2, também para as HepG2, se observou que, sobretudo para incubações menos prolongadas (12 e 24 h), a concentração de amitriptilina usada influencia a toxicidade induzida nestas células, enquanto, para períodos de incubação mais longos, a citotoxicidade induzida pela amitriptilina nestas células depende quer da concentração quer do tempo de incubação.

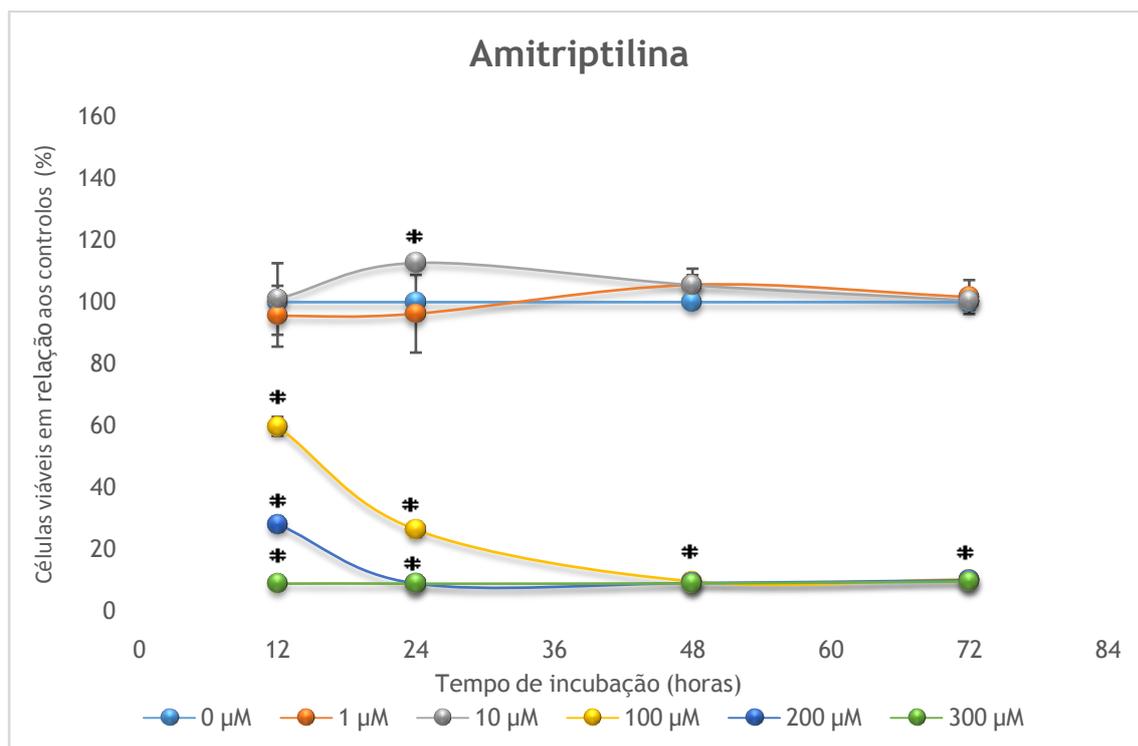


Figura 6:Gráfico da percentagem de células HepG2 viáveis após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina (1, 10, 100, 200 ou 300 µM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h) (*p<0,05).

Tabela VII:Percentagem da viabilidade das células HepG2 relativamente aos controlos, após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina(1, 10, 100, 200 ou 300 µM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h). Os valores apresentados correspondem à média ± desvio padrão, resultante de três experiências independentes realizadas cada uma em triplicado ou quadruplicado. (* p<0,05).

	Concentração (µM)	Viabilidade celular relativa #			
		12h	24h	48h	72h
Amitriptilina	0	100	100	100	100
	1	95,45±9,84	96,25± 12,57	105,59 ± 5,22	101,66 ± 5,47
	10	101,01±11,57	112,63± 1,88*	105,51 ± 3,24	100,54 ± 3,02
	100	59,85±3,05*	26,47± 2,42*	9,73 ± 1,07*	10,38 ± 1,71*
	200	28,20 ± 2,43*	9,02 ± 1,00*	9,17 ± 0,69*	10,11 ± 1,35*
	300	9,13±0,07*	8,99± 0,63*	9,07 ± 0,91*	9,66 ± 1,31*

valores expressos em percentagem (%)

A figura 7 e tabela VIII descrevem a citotoxicidade observada nas células HepG2 após incubação com duas concentrações de extracto de hipericão. Como se pode observar, a incubação destas células com 1 μM de extracto de hipericão promoveu um decréscimo na viabilidade celular de aproximadamente 40 % para as 12, 24 e 48 h de incubação e, um decréscimo mais acentuado, de cerca de 80 %, para as 72 h de incubação. Além disso, dos resultados obtidos, pode ainda constatar-se que a incubação das células HepG2 com 10 μM de extracto de hipericão promoveu o decréscimo da viabilidade celular para todos os períodos de incubação testados, comparativamente com os controlos. Após 12 h de exposição das células ao extracto, a viabilidade celular diminuiu para aproximadamente metade (54,38 % \pm 11,37). Para os períodos de incubação de 24, 48 e 72 h com o extracto, a citotoxicidade promovida pelo extracto aumentou pois observou-se uma redução da viabilidade celular para os 37,57% \pm 3,50; 24,34 % \pm 3,09 e 28,43 % \pm 0,40, respectivamente.

Um estudo desenvolvido por BernardKomoroski *et al.* (2004) mostrou que a exposição, durante 48 h, de hepatócitos humanos aos dois principais constituintes do extracto de hipericão, hipericina e hiperforina, revelou ser tóxica para a concentração de 5 μM , diminuindo a viabilidade celular destas células aproximadamente 40 e 80%, cada um dos compostos, respectivamente [118].

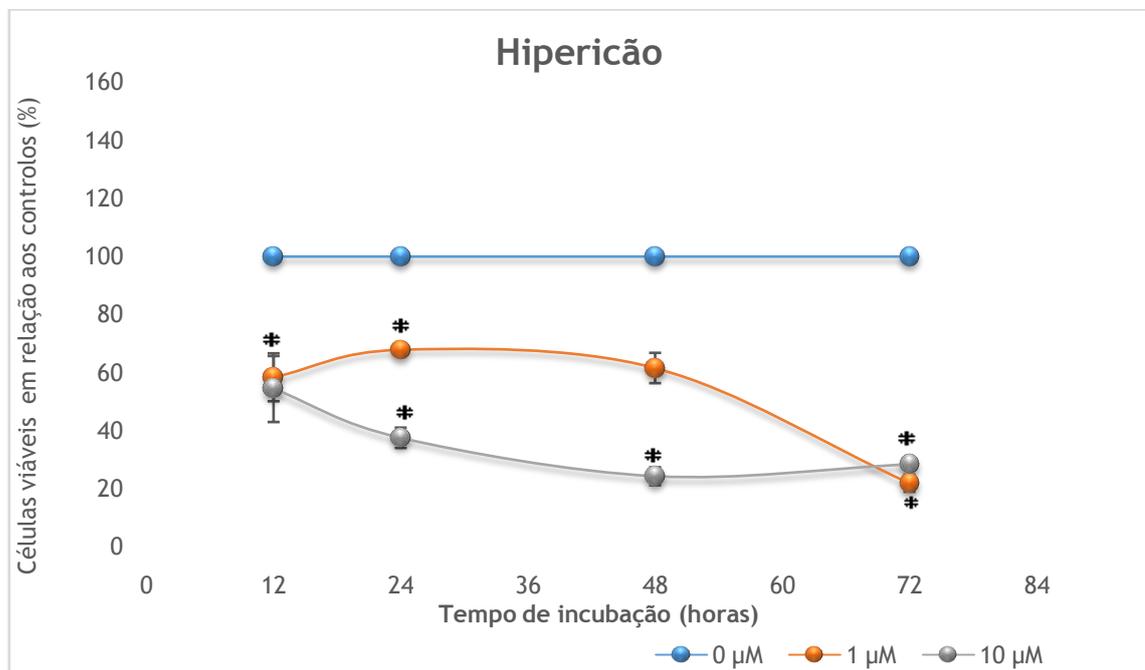


Figura 7: Gráfico da percentagem de células HepG2 viáveis após exposição a diferentes concentrações de extracto de hipericão (1 e 10 μM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h) (* $p < 0,05$).

Tabela VIII: Percentagem da viabilidade das células HepG2 relativamente aos controlos, após exposição a diferentes concentrações de extracto de hipericão (1, 10 µM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h). Os valores apresentados correspondem à média ± desvio padrão, resultante de três experiências independentes realizadas cada uma em triplicado ou quadruplicado. (* p<0,05).

Hipericão	Concentração (µM)	Viabilidade celular relativa (%) [#]			
		12h	24h	48h	72h
	0	100	100	100	100
	1	58,42 ± 8,26	67,88 ± 2,04*	61,62 ± 5,22	21,92 ± 2,92*
	300	54,38 ± 11,37*	37,57 ± 3,50*	24,34 ± 3,09*	28,43 ± 0,40*

[#] valores expressos em percentagem (%)

Na linha celular HepG2 também foi testada a toxicidade promovida pela incubação conjunta das células com a amitriptilina e o extracto de hipericão. Dos resultados obtidos (tabela IX e figura 8), pode observar-se que a incubação conjunta promoveu um decréscimo bastante acentuado da viabilidade celular para ambas as concentrações testadas.

Após 24 h de incubação com as soluções de concentração 1/1 µM (1 µM de amitriptilina + 1 µM de extracto de hipericão), a viabilidade das células HepG2 decresceu para 82,48 % ± 4,95. Passadas 48 e 72 h, a toxicidade aumentou, visto que a viabilidade celular diminuiu dos cerca de 82% anteriormente mencionados para 50,65 % ± 5,41 e 45,20 % ± 5,70, respectivamente.

A concentração de 10/10 µM (10µM de amitriptilina + 10µM de extracto de hipericão) promoveu um decréscimo bastante acentuado na viabilidade celular destas células desde a primeira leitura. De facto, após 12 h de incubação, a viabilidade celular decresceu para 37,52 % ± 0,89 comparativamente com os controlos. Após 24 h ocorreu uma ligeira diminuição da viabilidade celular (para os 30,76 % ± 1,34) e, após 48 e 72 h de incubação, os valores de viabilidade celular mantiveram-se relativamente constantes, ou seja, a toxicidade não aumentou significativamente. Assim, para concentrações de 10 µM de amitriptilina + 10 µM de extracto de hipericão, o tempo de incubação, embora influencie a toxicidade destes compostos principalmente para curtos períodos de exposição, após algum tempo deixa de ter um papel preponderante nesta toxicidade visto que ela estabiliza. O mesmo de verifica para a concentração de 1/1 µM, na qual se observou que a toxicidade revelada às 72 h não é muito superior à das 48 h.

A concentração dos compostos em estudo influencia a sua toxicidade, uma vez que para concentrações mais elevadas a toxicidade revelou ser superior.

Também nas HepG2, comparando a figura anterior com as figuras 6 e 7, pode concluir-se que o perfil de citotoxicidade resultante da incubação conjunta das células HepG2 com amitriptilina e extracto de hipericão se assemelha mais ao perfil da toxicidade do extracto do que ao da amitriptilina. Ou seja, na presença dos dois compostos, e para as concentrações testadas, o perfil de toxicidade observado nestas células deve-se maioritariamente à presença de extracto e não tanto à presença de amitriptilina. Além disso, na presença de amitriptilina

(10 μM), a toxicidade induzida pelo extracto de hipericão a 10 μM é, no geral, semelhante à toxicidade induzida pelo extracto de hipericão na ausência deste fármaco. Pelo contrário, na presença de amitriptilina e extracto a 1 μM , aparentemente, e de um modo geral, ocorreu um decréscimo significativamente menor na viabilidade das células Caco2, indicando que, na presença de 1 μM de amitriptilina a citotoxicidade induzida por 1 μM extracto é também ela menor. Também aqui, e considerando o papel central que desempenham os hepatócitos na metabolização de inúmeros fármacos, um aumento ou diminuição da sua citotoxicidade pode ter um impacto crucial, ou até mesmo decisivo, em termos terapêuticos. Por isso, em contexto clínico, a toma conjunta de amitriptilina e extracto de hipericão poderá ter uma enorme importância ao nível, quer da potencial citotoxicidade induzida pela amitriptilina e/ou o hipericão quer do seu mecanismo de acção. No entanto, como mencionado anteriormente no caso das células Caco2, esta hipótese teria de ser testada através de estudos *in vivo*.

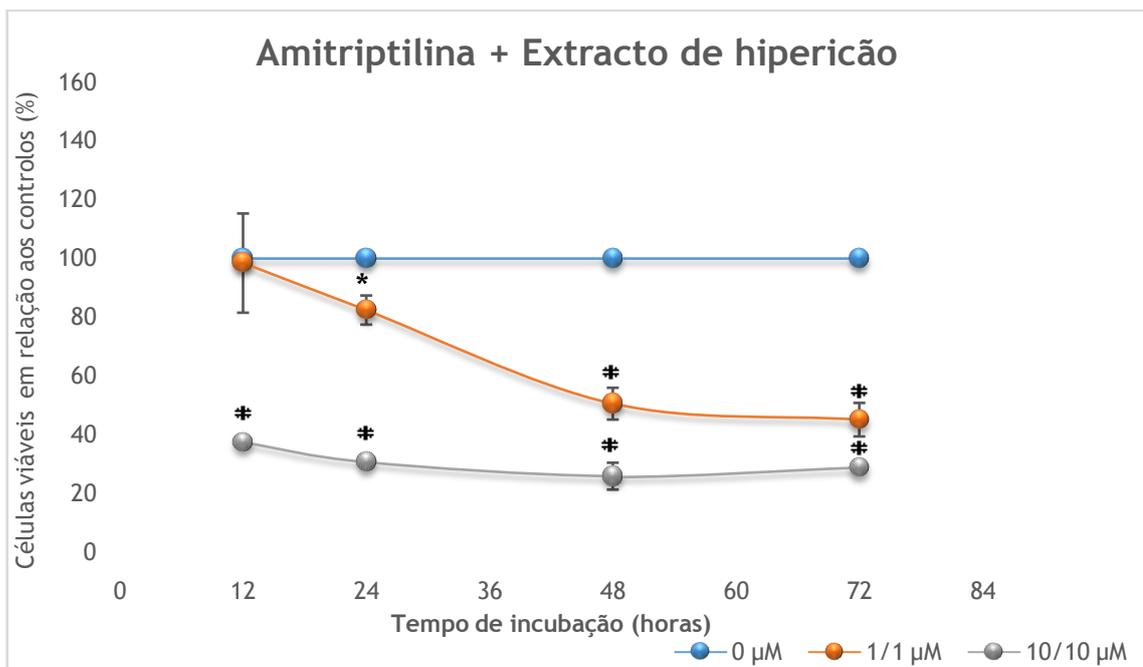


Figura 8: Gráfico da percentagem de células HepG2 viáveis após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina + extracto de hipericão (1/1 e 10/10 μM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h) (* $p < 0,05$).

Tabela IX: Percentagem da viabilidade das células HepG2 relativamente aos controlos, após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina + extracto de hipericão (1/1 e 10/10 µM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h). Os valores apresentados correspondem à média ± desvio padrão, resultante de três experiências independentes realizadas cada uma em triplicado ou quadruplicado. (*p<0,05).

Amitriptilina +Hipericão	Concentração (µM)	Viabilidade celular relativa #			
		12h	24h	48h	72h
	0	100	100	100	100
	1/1	98,45±16,87	82,48 ± 4,95*	50,65 ± 5,41*	45,20 ± 5,70*
	10/10	37,52 ± 0,89*	30,76 ± 1,34*	25,99 ± 4,58*	28,88 ± 1,41*

valores expressos em percentagem (%)

4.3 Comparação entre Caco2 e HepG2

Como se pode observar na tabela X, quando comparados os resultados obtidos para as células HepG2 com os mesmos para as células Caco2 quando expostas à amitriptilina, pode salientar-se que, como abordado anteriormente, embora o perfil de toxicidade das duas linhas celulares seja, de um modo geral, semelhante, a percentagem de células HepG2 viáveis é sempre inferior, considerando as concentrações de 100, 200 e 300µM de fármaco (tabelas IV e VII). Deste modo, pode concluir-se que a amitriptilina é mais tóxica para as células hepáticas (HepG2), comparativamente com as de epitélio intestinal (Caco2).

Tabela X: Comparação da percentagem da viabilidade das células Caco2 e HepG2 relativamente aos controlos, após exposição a diferentes concentrações de amitriptilina (100, 200 ou 300 µM) durante vários períodos de tempo (12, 24, 48 ou 72 h). Os valores apresentados correspondem à média ± desvio padrão, resultante de três experiências independentes realizadas cada uma em triplicado ou quadruplicado. (* p<0,05).

Linha Celular								
Concentração (µM)	Caco2		HepG2		Caco2		HepG2	
	100	82,98 ± 13,13	59,85 ± 3,05*	47,04 ± 14,65*	26,47 ± 2,42*	12,54 ± 1,20*	9,73 ± 1,07*	20,35 ± 1,03*
200	35,81 ± 3,33*	28,20 ± 2,43*	15,99 ± 5,39*	9,02 ± 1,00*	8,69 ± 0,88*	9,17 ± 0,69*	21,92 ± 1,11*	10,11 ± 1,35*
300	16,82 ± 0,46*	9,13 ± 0,07*	4,3775 ± 5,62*	8,99 ± 0,63*	10,59 ± 3,35*	9,07 ± 0,91*	21,03 ± 1,36*	9,66 ± 1,31*
Tempo(h)	12		24		48		72	

5. Conclusões e perspectivas

Com base aos resultados obtidos no presente relatório, é possível afirmar que a amitriptilina e o *Hypericum perforatum* originam citotoxicidade em ambas as linhas celulares estudadas, Caco2 e HepG2, nas concentrações e tempos de incubação anteriormente indicados. Esta toxicidade observa-se quer quando estes compostos são incubados separadamente com as células, quer quando incubados em conjunto.

Foi possível ainda verificar que a citotoxicidade dos compostos testados é superior para as concentrações de fármaco e/ou extracto de hipericão mais elevadas, uma vez que, para estas concentrações a viabilidade celular apresentava valores mais baixos relativamente aos controlos. Para além da concentração, também se verificou que o tempo de incubação influencia a toxicidade induzida pelos compostos em ambas as linhas celulares testadas. No geral, para tempos de incubação mais longos (48 e 72 h), a viabilidade celular atingiu valores mais baixos comparativamente às 12 e 24 horas de incubação.

Comparando a viabilidade celular e conseqüente toxicidade induzida pela incubação das células Caco2 e HepG2 com amitriptilina, observaram-se, no geral, maiores decréscimos na viabilidade celular das células HepG2, comparativamente com as Caco2, para as mesmas concentrações e os mesmos tempos de incubação.

Deste modo, o estudo realizado permitiu concluir que, quer a amitriptilina quer o hipericão são tóxicos para as linhas celulares Caco2 e HepG2, dependendo quer do tempo de incubação quer da concentração. Além disso, considerando que estas linhas celulares mimetizam, respectivamente, o epitélio intestinal e o hepático sugere-se que ambos os compostos podem ser tóxicos a nível intestinal e hepático.

Após a realização deste trabalho diversas questões ficaram por responder e diversas linhas de investigação poderão ser seguidas de forma a confirmar os resultados obtidos e a dar continuidade ao estudo aqui apresentado. Neste sentido, sugere-se a realização de estudos *in vivo* que corroborem, ou não, os resultados obtidos *in vitro*, ou seja, confirmar a ocorrência de toxicidade *in vivo* induzida pela administração de amitriptilina, hipericão ou ambos.

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

6. Referências

1. WHO, *Depression: definition*; <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/sections/news/2012/10/depression-in-europe/depression-definition>. Consultado a 29 de Janeiro de 2014.
2. WHO, *Depression in Europe*. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/sections/news/2012/10/depression-in-europe>. Consultado a 29 de janeiro de 2014.
3. WHO, *World Health Report: Mental disorders affect one in four people*; http://www.who.int/whr/2001/media_centre/press_release/en/. Consultado a 5 de Agosto de 2015.
4. Instituto Nacional de Estatística, I.P., *Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006*. 2009.
5. Jabbi, M., et al., *Investigating the molecular basis of major depressive disorder etiology: a functional convergent genetic approach*. *Ann N Y Acad Sci*, 2008. **1148**: p. 42-56.
6. Shah PJ, O.A., Goodwin GM, Ebmeier KP., *Clinical and psychometric correlates of dopamine D2 binding in depression*. *Psychological Medicine*., 1997. **27(6)**:1247-1256.
7. Hamner MB, D.B., *Plasma dopamine and norepinephrine correlations with psychomotor retardation, anxiety, and depression in non-psychotic depressed patients: a pilot study*. *Psychiatry Research*, 1996. **64(3)**:209-211.
8. Thomas L.Lenke, D.A.W., Victoria F. Roche, S. Wiliam Zito, Foye's *Principles of Medicinal Chemistry - Chapter 21: Antidepressants*. Sixth ed. 2008, USA. 1377.
9. Rush, A.J., et al., *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. *American Journal of Psychiatry*, 2006. **163(11)**: p. 1905-17.
10. Krishnan, V. and E.J. Nestler, *The molecular neurobiology of depression*. *Nature*, 2008. **455(7215)**: p. 894-902.
11. Herman, J.P., J. Flak, and R. Jankord, *Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus*. *Progress in Brain Research*, 2008. **170**: p. 353-64.
12. Davidsen, A.S. and C.F. Fosgerau, *What is depression? Psychiatrists' and GPs' experiences of diagnosis and the diagnostic process*. *International Journal of Qualitative Studies Health Well-being*, 2014. **9**: p. 24866.
13. Abuse., W.D.o.M.H.a.S., *Depression: A Global Public Health Concern*
14. Morris, D.W., M.H. Trivedi, and A.J. Rush, *Folate and unipolar depression*. *Journal of Alternativeand Complementary Medicine*, 2008. **14(3)**: p. 277-85.
15. Papakostas, G.I., *Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder*. *J Clin Psychiatry*, 2009. **70 Suppl 5**: p. 18-22.
16. Freeman, M.P., *Omega-3 fatty acids in major depressive disorder*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2009. **70 Suppl 5**: p. 7-11.
17. Lucassen, P.J., et al., *Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010. **20(1)**: p. 1-17.
18. Moncrieff, J., *The creation of the concept of an antidepressant: an historical analysis*. *Social Science and Medicine*, 2008. **66(11)**: p. 2346-55.
19. Hirsch, M.B., RJ, *Antidepressant medication in adults: Tricyclics and tetracyclics*. In:Schwenk, TL.,. Editor UpToDate Online 17.3, 2009.
20. INFARMED, *Prontuário Terapêutico 11*. 2013. 129.
21. Shih, J.C. and R.F. Thompson, *Monoamine oxidase in neuropsychiatry and behavior*. *American Journal of Human Genetics*, 1999. **65(3)**: p. 593-8.
22. Chen, Z. and P. Skolnick, *Triple uptake inhibitors: therapeutic potential in depression and beyond*.*Expert Opinionon Investigational Drugs*, 2007. **16(9)**: p. 1365-77.
23. *Despacho n.º. 21 844/2004, 26 de Outubro. Diário da republica. 2ª série (nº252)*.
24. INFARMED, *Prontuário Terapêutico 11*. 2013. 129-146.
25. B.G. Reuben, H.A.W., *Pharmaceutical Chemicals in Perspective*. 1989, New York.
26. Gillman, P.K., *Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated*. *British Journal of Pharmacology*, 2007. **151(6)**: p. 737-48.

27. Drayton, C.J., *Comprehensive Medicine Chemistry*. Vol. 6. 1990.
28. Abbott, N.J., et al., *Structure and function of the blood-brain barrier*. *Neurobiology of Disease*, 2010. **37**(1): p. 13-25.
29. Cassano, G.B., S.E. Sjostrand, and E. Hansson, *Distribution of C-14-labelled amitriptyline in the cat brain*. *Psychopharmacologia*, 1965. **8**(1): p. 12-22.
30. Gupta, S.K., J.C. Shah, and S.S. Hwang, *Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of OROS and immediate-release amitriptyline*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1999. **48**(1): p. 71-8.
31. Schulz, P., et al., *Amitriptyline disposition in young and elderly normal men*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1983. **33**(3): p. 360-6.
32. Bowden, C.L., et al., *Effects of amitriptyline and imipramine on brain amine neurotransmitter metabolites in cerebrospinal fluid*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1985. **37**(3): p. 316-24.
33. U'Prichard, D.C., et al., *Tricyclic antidepressants: therapeutic properties and affinity for alpha-noradrenergic receptor binding sites in the brain*. *Science*, 1978. **199**(4325): p. 197-8.
34. Uhr, M., et al., *Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdr1a P-glycoprotein gene disruption*. *Neuropsychopharmacology*, 2000. **22**(4): p. 380-7.
35. Ghahramani, P., et al., *Cytochromes P450 mediating the N-demethylation of amitriptyline*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1997. **43**(2): p. 137-44.
36. Rollins, D.E., et al., *Interindividual differences in amitriptyline demethylation*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1980. **28**(1): p. 121-9.
37. Mellstrom, B., et al., *Nortriptyline formation after single oral and intramuscular doses of amitriptyline*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1982. **32**(5): p. 664-7.
38. Jiang, Z.P., et al., *The role of CYP2C19 in amitriptyline N-demethylation in Chinese subjects*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2002. **58**(2): p. 109-13.
39. Olesen, O.V. and K. Linnet, *Metabolism of the tricyclic antidepressant amitriptyline by cDNA-expressed human cytochrome P450 enzymes*. *Pharmacology*, 1997. **55**(5): p. 235-43.
40. Hicks, J.K., et al., *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2013. **93**(5): p. 402-8.
41. Potter, W.Z., et al., *Single-dose kinetics predict steady-state concentrations on imipramine and desipramine*. *Archives of General Psychiatry*, 1980. **37**(3): p. 314-20.
42. INFARMED, *Resumo das Características do Medicamento: Amitriptilina. Aprovado a 13 de Dezembro de 2010*.
43. Nau, C., et al., *Block of human heart hH1 sodium channels by amitriptyline*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000. **292**(3): p. 1015-23.
44. Macedo, A., *Primary nocturnal enuresis - a systematic review of treatment*. 2010. **3**: **53-60**.
45. Gruber, A.J., J.I. Hudson, and H.G. Pope, Jr., *The management of treatment-resistant depression in disorders on the interface of psychiatry and medicine. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, migraine, irritable bowel syndrome, atypical facial pain, and premenstrual dysphoric disorder*. *Psychiatric Clinics of North America*, 1996. **19**(2): p. 351-69.
46. Haberzettl, R., et al., *Animal models of the serotonin syndrome: a systematic review*. *Behavioral Brain Research*, 2013. **256**: p. 328-45.
47. Boyer, E.W. and M. Shannon, *The serotonin syndrome*. *New England Journal of Medicine*, 2005. **352**(11): p. 1112-20.
48. Volpi-Abadie, J., A.M. Kaye, and A.D. Kaye, *Serotonin syndrome*. *The Ochsner Journal*, 2013. **13**(4): p. 533-40.
49. Brown TM, S.B., Mareth TR, *Pathophysiology and management of the serotonin syndrome*. *Annals of Pharmacotherapy*, 1996. **30**:**527-33**.
50. Vandell, S., et al., *Fluvoxamine and fluoxetine: interaction studies with amitriptyline, clomipramine and neuroleptics in phenotyped patients*. *Pharmacological Research*, 1995. **31**(6): p. 347-53.

51. Ereshefsky, L., C. Riesenman, and Y.W. Lam, *Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 2D6*. Clinical Pharmacokinetics, 1995. **29** Suppl 1: p. 10-8; discussion 18-9.
52. Madeira, M., et al., *The effect of cimetidine on dextromethorphan O-demethylase activity of human liver microsomes and recombinant CYP2D6*. Drug Metabolism and Disposition, 2004. **32**(4): p. 460-7.
53. Warrington, S.J., S.I. Ankier, and P. Turner, *Evaluation of possible interactions between ethanol and trazodone or amitriptyline*. Neuropsychobiology, 1986. **15** Suppl 1: p. 31-7.
54. Johnne, A., et al., *Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (Hypericum perforatum)*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2002. **22**(1): p. 46-54.
55. Shein, K. and S.E. Smith, *Structure-activity relationships for the anticholinergic action of tricyclic antidepressants*. British Journal of Pharmacology, 1978. **62**(4): p. 567-71.
56. Nattel, S., H. Keable, and B.I. Sasyniuk, *Experimental amitriptyline intoxication: electrophysiologic manifestations and management*. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1984. **6**(1): p. 83-9.
57. Marti, V., et al., *Evaluation of myocardial cell damage by In-111-monoclonal antimyosin antibodies in patients under chronic tricyclic antidepressant drug treatment*. Circulation, 1995. **91**(6): p. 1619-23.
58. Barber, M.J., C.F. Starmer, and A.O. Grant, *Blockade of cardiac sodium channels by amitriptyline and diphenylhydantoin. Evidence for two use-dependent binding sites*. Circulation Research, 1991. **69**(3): p. 677-96.
59. Amsterdam, J., D. Brunswick, and J. Mendels, *The clinical application of tricyclic antidepressant pharmacokinetics and plasma levels*. American Journal of Psychiatry, 1980. **137**(6): p. 653-62.
60. Frazer, A., *Pharmacology of antidepressants*. Journal Clinical Psychopharmacology, 1997. **17** Suppl 1: p. 2S-18S.
61. Richelson, E., *Tricyclic antidepressants and histamine H1 receptors*. Mayo Clinic Proceedings, 1979. **54**(10): p. 669-74.
62. Srebrnik, A., J.P. Hes, and S. Brenner, *Adverse cutaneous reactions to psychotropic drugs*. Acta Dermato-Venereologica Suppl (Stockh), 1991. **158**: p. 1-12.
63. Roujeau, J.C. and R.S. Stern, *Severe adverse cutaneous reactions to drugs*. The New England Journal of Medicine, 1994. **331**(19): p. 1272-85.
64. Milionis, H.J., A. Skopelitou, and M.S. Elisaf, *Hypersensitivity syndrome caused by amitriptyline administration*. Postgraduate Medical Journal, 2000. **76**(896): p. 361-3.
65. Hinze-Selch, D., et al., *Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine*. Neuropsychopharmacology, 2000. **23**(1): p. 13-9.
66. Cordero MD, M.-F.A., Gomez-Skarmeta JL, De Miguel M, Garrido- Maraver J, Oropesa-Ávila M, Rodríguez-Hernández A, et al., *Coenzyme Q10 and alpha-tocopherol protect against amitriptyline toxicity*. Toxicology and Applied Pharmacology, 2009. **235**: 329-37.
67. Kerr, G.W., A.C. McGuffie, and S. Wilkie, *Tricyclic antidepressant overdose: a review*. Emergency Medicine Journal, 2001. **18**(4): p. 236-41.
68. McCue, R., *Using tricyclic antidepressants in the elderly*. Clin Geriatr Med., 1992. **8**(2):323-34.
69. Shelton, R.C., *St John's wort (Hypericum perforatum) in major depression*. Journal of Clinical Psychiatry, 2009. **70** Suppl 5: p. 23-7.
70. Lawvere, S. and M.C. Mahoney, *St. John's wort*. American Family Physician, 2005. **72**(11): p. 2249-54.
71. Gaster, B. and J. Holroyd, *St John's wort for depression: a systematic review*. Archives of Internal Medicine, 2000. **160**(2): p. 152-6.
72. Linde, K. and C.D. Mulrow, *St John's wort for depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD000448.
73. Fegert JM, K.M., Zito JM, Glaeske G, Jahnsen K, S., *Antidepressant use in children and adolescents in Germany* 2006: p. 16:197-206.

74. Butterweck, V. and M. Schmidt, *St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy*. Wien Med Wochenschr, 2007. **157**(13-14): p. 356-61.
75. Butterweck, V., *Mechanism of action of St John's wort in depression : what is known?* CNS Drugs, 2003. **17**(8): p. 539-62.
76. Nahrstedt, A. and V. Butterweck, *Biologically active and other chemical constituents of the herb of Hypericum perforatum L*. Pharmacopsychiatry, 1997. **30** Suppl 2: p. 129-34.
77. Muller, W.E., *Current St John's wort research from mode of action to clinical efficacy*. Pharmacological Research, 2003. **47**(2): p. 101-9.
78. Madabushi, R., et al., *Hyperforin in St. John's wort drug interactions*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2006. **62**(3): p. 225-33.
79. Mennini, T. and M. Gobbi, *The antidepressant mechanism of Hypericum perforatum*. Life Sciences, 2004. **75**(9): p. 1021-7.
80. Bladt, S. and H. Wagner, *Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract*. Journal of Geriatric Psychiatry Neurology, 1994. **7** Suppl 1: p. S57-9.
81. Nahas, R. and O. Sheikh, *Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder*. Canadian Family Physician, 2011. **57**(6): p. 659-63.
82. Bent, S., *Herbal medicine in the United States: review of efficacy, safety, and regulation: grand rounds at University of California, San Francisco Medical Center*. Journal of General Internal Medicine, 2008. **23**(6): p. 854-9.
83. Izzo, A.A., *Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence*. Fundamental and Clinical Pharmacology, 2005. **19**(1): p. 1-16.
84. De Smet, P.A., *Clinical risk management of herb-drug interactions*. British Journal of Clinical Pharmacology, 2007. **63**(3): p. 258-67.
85. Thomas, C., et al., *Photoactivation of hypericin generates singlet oxygen in mitochondria and inhibits succinoxidase*. Journal of Photochemistry and Photobiology, 1992. **55**(1): p. 47-53.
86. Hadjur, C., et al., *Photodynamically induced cytotoxicity of hypericin dye on human fibroblast cell line MRC5*. Journal of Photochemistry and Photobiology B, 1995. **27**(2): p. 139-46.
87. Medzhitov, R., *Origin and physiological roles of inflammation*. Nature, 2008. **454**(7203): p. 428-35.
88. Prince, A.M., et al., *Strategies for evaluation of enveloped virus inactivation in red cell concentrates using hypericin*. Journal of Photochemistry and Photobiology, 2000. **71**(2): p. 188-95.
89. Zhou, S.F. and X. Lai, *An update on clinical drug interactions with the herbal antidepressant St. John's wort*. Current Drug Metabolism, 2008. **9**(5): p. 394-409.
90. Hemeryck, A. and F.M. Belpaire, *Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update*. Current Drug Metabolism, 2002. **3**(1): p. 13-37.
91. Isin, E.M. and F.P. Guengerich, *Multiple sequential steps involved in the binding of inhibitors to cytochrome P450 3A4*. Journal of Biological Chemistry, 2007. **282**(9): p. 6863-74.
92. Michalets, E.L., *Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions*. Pharmacotherapy, 1998. **18**(1): p. 84-112.
93. Smith, G., et al., *Molecular genetics of the human cytochrome P450 monooxygenase superfamily*. Xenobiotica, 1998. **28**(12): p. 1129-65.
94. Zhou, S.F., *Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition*. Xenobiotica, 2008. **38**(7-8): p. 802-32.
95. Izzo, A.A., *Drug interactions with St. John's Wort (Hypericum perforatum): a review of the clinical evidence*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2004. **42**(3): p. 139-48.
96. FP, G., *Metabolism of 17 alpha-ethinyl estradiol in humans*. Life Sciences 1990: p. 47:1981-1988.
97. Watkins, P.B., *The role of cytochromes P-450 in cyclosporine metabolism*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1990. **23**(6 Pt 2): p. 1301-9; discussion 1309-11.
98. Lown, K.S., et al., *Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine*. Clin Pharmacol Ther, 1997. **62**(3): p. 248-60.

99. Johnes A, B.J., Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. , *Pharmacokinetics and drug disposition: pharmacokinetic interaction of digoxin with a herbal extract from St John's Wort (Hypericum perforatum)* Clinical Pharmacology Therapy., 1999: p. 66:338-345.
100. Ernst, E., *Second thoughts about safety of St John's wort.* Lancet, 1999. **354**(9195): p. 2014-6.
101. Yue, Q.Y., C. Bergquist, and B. Gerden, *Safety of St John's wort (Hypericum perforatum).* Lancet, 2000. **355**(9203): p. 576-7.
102. Markowitz, J.S., et al., *Effect of St. John's wort (Hypericum perforatum) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers.* Life Sciences, 2000. **66**(9): p. PL133-9.
103. Muller, W.E., et al., *Effects of hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity.* Pharmacopsychiatry, 1997. **30** Suppl 2: p. 102-7.
104. Cookson, J., *Side-effects of antidepressants.* British Journal of Psychiatry Supplements, 1993(20): p. 20-4.
105. Ghelardin, N.G.C., *Photosensitizing activity of hypericin and hypericin acetate after topical application on normal mouse skin.* Psychopharmacology (Berl), 2013: p. 227:149-163.
106. Brown, R.P. and P.L. Gerbarg, *Herbs and nutrients in the treatment of depression, anxiety, insomnia, migraine, and obesity.* Journal Psychiatric Practice, 2001. **7**(2): p. 75-91.
107. Knuppel, L. and K. Linde, *Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review.* Journal of Clinical Psychiatry, 2004. **65**(11): p. 1470-9.
108. Guo, L., et al., *Similarities and differences in the expression of drug-metabolizing enzymes between human hepatic cell lines and primary human hepatocytes.* Drug Metabolism and Disposition, 2011. **39**(3): p. 528-38.
109. Westerink, W.M. and W.G. Schoonen, *Cytochrome P450 enzyme levels in HepG2 cells and cryopreserved primary human hepatocytes and their induction in HepG2 cells.* Toxicology In Vitro, 2007. **21**(8): p. 1581-91.
110. Pinti M, T.L., Nasi M, Ferraresi R, Dobrucki J, Cossarizza A., *Hepatoma HepG2 cells as a model for in vitro studies on mitochondrial toxicity of antiviral drugs: which correlation with the patient?* Biological Regulators and Homeostatic Agents, 2003: p. 17(2):166-71.
111. Chiang, T.S., et al., *Enhancement of CYP3A4 activity in Hep G2 cells by lentiviral transfection of hepatocyte nuclear factor-1 alpha.* PLoS One, 2014. **9**(4): p. e94885.
112. Fossati L, D.R., Hardillier E, et al, *Use of simulated intestinal fluid for Caco-2 permeability assay of lipophilic drugs.* International Journal of Pharmaceutics, 2008: p. 360:148-55.
113. Hidalgo, I.J., T.J. Raub, and R.T. Borchardt, *Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelial permeability.* Gastroenterology, 1989. **96**(3): p. 736-49.
114. Smetanova, L., et al., *Caco-2 cells, biopharmaceutics classification system (BCS) and biowaiver.* Acta Medica (Hradec Kralove), 2011. **54**(1): p. 3-8.
115. Twentyman, P.R. and M. Luscombe, *A study of some variables in a tetrazolium dye (MTT) based assay for cell growth and chemosensitivity.* British Journal of Cancer, 1987. **56**(3): p. 279-85.
116. Arimochi, H. and K. Morita, *Characterization of cytotoxic actions of tricyclic antidepressants on human HT29 colon carcinoma cells.* European Journal of Pharmacology, 2006. **541**(1-2): p. 17-23.
117. Tian, R., et al., *Functional induction and de-induction of P-glycoprotein by St. John's wort and its ingredients in a human colon adenocarcinoma cell line.* Drug Metabolism and Disposition, 2005. **33**(4): p. 547-54.
118. Komoroski, B.J., et al., *Induction and inhibition of cytochromes P450 by the St. John's wort constituent hyperforin in human hepatocyte cultures.* Drug Metabolism and Disposition, 2004. **32**(5): p. 512-8.

Capítuloll - Farmácia Hospitalar

1. Introdução

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar (FH) constitui, na minha opinião, um ponto-chave do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, visto que permite aplicar na prática muitos dos conhecimentos teóricos apreendidos ao longo destes 5 anos, bem como complementar essa mesma formação.

Designa-se por FH o “conjunto de actividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a acção de investigação científica e de ensino que lhes couber sendo estas actividades exercidas através de Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH)”[1]. Os SFH têm assim um papel chave na dispensa do medicamento correcto, na qualidade e quantidades adequadas, para que seja cumprida a prescrição médica de cada doente, seja em regime de internamento ou ambulatório[2].

O meu estágio decorreu no Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (CHTMAD), tendo sido iniciado a 1 de Setembro de 2014 e terminado a 24 de Outubro de 2014, perfazendo um total de 320 horas. Neste período tive a oportunidade de desempenhar várias funções de um farmacêutico hospitalar, tais como a selecção, aquisição, aprovisionamento, armazenamento e distribuição de medicamentos e são os conhecimentos adquiridos ao longo deste percurso que pretendo descrever no presente relatório.

2. Caracterização dos serviços farmacêuticos

O CHTMAD resultou da fusão do Hospital de Vila Real/Peso da Régua com os Hospitais Distritais de Lamego e Chaves, constituindo agora uma Entidade Pública Empresarial (EPE). Os SF centrais localizam-se na unidade de Vila Real, tendo as restantes unidades serviços farmacêuticos (SF) de menores dimensões que asseguram o correcto funcionamento das respectivas unidades [3]. A equipa dos SF centrais é constituída por um total de 23 colaboradores, entre os quais 8 são farmacêuticos, 7 técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT), 5 assistentes operacionais (AO) e 3 assistentes técnicos (AT).

Entre as diversas áreas que constituem os SF podem destacar-se: a sala para a dispensa em ambulatório e respectiva sala de espera; o Centro de Informação do Medicamento (CIM), onde se encontram armazenados os fármacos relativos a ensaios clínicos, hemoderivados e benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos; a sala de distribuição, onde se encontram os *Kardex*, as malas que permitem o transporte de fármacos para a unidade, o material de

penso e nutrição entérica/parentérica; o laboratório destinado a preparações galénicas não estéreis e local específico para reembalagem; existem ainda as diversas zonas de armazenamento: armazém geral com prateleiras móveis, armazém de produtos inflamáveis, armazém de injectáveis de grande volume (soros); os SF são providos ainda de uma sala para recepção e uma de saída de encomendas para outras unidades e serviços clínicos.

Os SF encontram-se em funcionamento todos os dias úteis das 8.30h às 18.00 h, sendo que no restante período (noite, fins-de-semana e feriados) se encontra uma farmacêutica de prevenção, a fim de resolver eventuais problemas que possam surgir.

3. Aprovisionamento

Os serviços de aprovisionamento do CHTMAD têm um papel fundamental na garantia de disponibilidade de medicamentos e outros produtos de saúde a nível hospitalar, trabalhando em estreita cooperação com os SF.

No CHTMAD, os concursos de aquisição, protocolos e negociações com fornecedores são da responsabilidade dos serviços de aprovisionamento, no entanto, as aquisições são efectuadas pelos SF.

Para que o serviço prestado pelo centro hospitalar seja o melhor possível, é necessária uma gestão adequada de todo o processo de selecção, aquisição, armazenamento e distribuição do medicamento e produtos de saúde, estando estas tarefas integradas nas funções dos SFH. É neste sentido que os SF têm de proceder a uma gestão adequada de todo este processo, conhecendo as necessidades do hospital e estando sempre presentes as contingências que se fazem sentir actualmente, nomeadamente a nível económico. É necessária uma gestão equilibrada do orçamento, de forma a garantir que os produtos estejam sempre disponíveis nas quantidades e qualidade correctas, tendo observado ao longo dos 2 meses nos quais fiz parte da equipa, que este esforço é contínuo e as barreiras orçamentais são um obstáculo constante.

3.1 Selecção e aquisição de medicamentos

A selecção de medicamentos a nível hospitalar é efectuada com o objectivo de adquirir os medicamentos mais adequados para o hospital, tendo sempre por base as necessidades farmacoterapêuticas dos doentes por assistidos. Esta selecção é feita tendo por base o Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (FHNM), que inclui apenas medicamentos com valor terapêutico acrescentado e custo-efectividade aceitável. Para além do FHNM, o CHTMAD pode ainda adquirir medicamentos que constem na adenda de medicamentos do hospital, sendo que estes devem apresentar uma mais-valia terapêutica em relação aos fármacos que constam no FHNM. Para que determinado medicamento seja incluído nesta adenda, é necessário que a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) emita um parecer

favorável e que posteriormente seja concedida uma autorização pelo Conselho de Administração (CA).

O *software* Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF) tem um papel importante na aquisição de medicamentos. É neste programa que estão inseridos os valores dos pontos de encomenda para cada fármaco (sendo estes definidos anualmente tendo em conta os consumos) e onde são gerados os *stocks* de alerta, que permitem a elaboração de uma “lista comum”, na qual constam ainda os fármacos cuja falta foi detectada pelos colaboradores da farmácia. É a directora dos serviços farmacêuticos que está incumbida de fazer uma avaliação desta lista para posterior selecção dos fármacos cuja aquisição seja realmente necessária.

O processo de negociação/aquisição de medicamentos e produtos de saúde para o hospital é efectuado pelas AT da farmácia. Ao longo do meu estágio, por diversas vezes tive a oportunidade de observar de perto o seu trabalho e assim ficar a perceber melhor a dinâmica desta área da aquisição de medicamentos.

Para efectuar a compra de medicamentos, as AT procedem à elaboração de uma nota de encomenda que é enviada via *modem* para os fornecedores pretendidos. Neste processo é necessário recorrer ao Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (CAPS - SPMS). No caso de ser necessária a aquisição de um produto que não conste no referido catálogo, a compra pode ser efectuada por ajuste directo. Neste caso, o hospital dispõe de um “caderno de encargos” que define os critérios que cada medicamento deve respeitar e serão admitidos a concurso os fornecedores que respeitem esses mesmos critérios, sendo posteriormente decidido qual o que apresenta mais vantagens e ocorre uma negociação com esse mesmo fornecedor.

A aquisição de benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos difere um pouco em relação ao descrito, na medida em que, para além do envio da nota de encomenda gerada *online*, é necessário enviar o original e duplicado do Anexo VII em papel para o fornecedor e este apenas procede ao envio da encomenda aquando da recepção deste documento. Este documento é, depois de assinado pelo fornecedor, devolvido à farmácia[4].

Para casos urgentes nos quais tenha ocorrido ruptura de *stocks* sem que isso fosse expectável e a aquisição de medicamentos não seja possível nesse momento através da compra ao fornecedor, há a possibilidade de pedir empréstimos a outros hospitais ou de efectuar aquisições pontuais a farmácias locais, possibilitando assim que as necessidades terapêuticas dos doentes sejam suprimidas.

4. Recepção e conferência de encomendas

A recepção e conferência de encomendas ocorre em local próprio após a sua chegada. É de salientar que medicamentos termolábeis são os primeiros a serem conferidos e armazenados no frigorífico.

As encomendas podem ser recepcionadas pelo AO ou pelo TDT, sendo que quando é o AO a efectuar essa mesma recepção, é da responsabilidade do TDT a revisão deste procedimento; se o TDT recepcionar uma encomenda, é uma farmacêutica a rever o procedimento. Para os fármacos relativos a ensaios clínicos, hemoderivados, benzodiazepinas, estupefacientes psicotrópicos, a encomenda encontra-se em embalagem lacrada e deve ser recepcionada exclusivamente pelas farmacêuticas. No caso dos hemoderivados, a encomenda deve fazer-se acompanhar do Certificado de Autorização de Utilização de Lote(CAUL) emitido pelo INFARMED, conforme despacho n.º 5/95, de 25 de Janeiro[4,5].

No acto da conferência das encomendas deve verificar-se se o número de unidades recebidas está correcto, os respectivos lotes e prazos de validade, sendo a guia de transporte assinada e datada para confirmação de conformidade. No caso de inconformidade o problema deve ser solucionado com o transportador ou com o fornecedor. Posteriormente, devem analisar-se as condições de acondicionamento em que seguiu a encomenda, como a presença de acumuladores de gelo em medicamentos que necessitem de refrigeração, se os medicamentos tóxicos/inflamáveis estão devidamente assinalados, ou o estado de preservação das embalagens. Sempre que seja detectada uma não conformidade, o fornecedor deve de ser notificado[4].

Para finalizar a recepção, todos os produtos que chegaram à farmácia têm de dar entrada no *software* informático GHAF, ficando assim o *stock* da farmácia actualizado. Este processo é efectuado pelas AT.

No decorrer do estágio nos SFH tive a oportunidade de acompanhar a conferência de encomendas por um AO, que analisou todos os parâmetros previstos e posterior verificação por um TDT que verificou novamente se a encomenda se encontrava conforme. Também acompanhei o processo de entrada dos produtos no *stock* informático, através do GHAF.

5. Armazenamento

Enquanto aguardam saída para as diversas áreas do hospital, todos os medicamentos, dispositivos médicos e produtos de saúde encontram-se armazenados nos SF. Durante este armazenamento, a segurança e preservação devem ser asseguradas, nomeadamente a protecção contra a incidência de luz solar directa, manutenção de temperatura inferior a 25°C, bem como humidade inferior a 60% [6]. A presença de sondas nos vários locais de armazenamento ligadas ao *software* informático *Sirius Stockage Monoposte* permite uma monitorização constante destes parâmetros e consequente detecção de desvios às condições parametrizadas. No caso de estes desvios ocorrerem, soa um alarme que alerta para a necessidade de correcção do erro [7].

Podem encontrar-se diversas áreas de armazenamento no SFH, como é o caso do *Kardex*, os armários que abastecem o ambulatório, os *Pyxis*, bem como outras prateleiras e gavetas. Nestes locais de armazenamento encontram-se medicamentos injectáveis, formulações orais

e tópicas, material de penso e toda a nutrição parentérica e entérica. É de salientar que em todos os armários devem ser respeitados os mesmos princípios gerais: todos os fármacos estão dispostos por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI), com a respectiva dosagem indicada, encontrando-se as etiquetas das várias dosagens de um fármaco a diferentes cores, de forma a permitir uma distinção mais eficiente das doses (figura 9) [6]. Princípios como o *First In First Out* (FIFO) e *First Expire First Out* (FEFO) devem ser respeitados em todos os locais de armazenamento supracitados; fármacos que se encontram já rotulados devem conter um “✓” na caixa e aquelas caixas que não estejam completas devem conter um “✗”.



Figura 9: Esquema de cores utilizado nas etiquetas identificativas para o armazenamento de fármacos (adaptado de [6]).

Mensalmente é emitida uma listagem de todos os produtos cuja validade expira num período de 3 meses. Nos casos em que esta se encontrar próxima do término, estes fármacos devem conter um colante que alerte para a situação, de forma a que seja direccionado para um serviço onde o seu consumo se efective antes do prazo de validade limite, ou pode ainda ser efectuada uma troca com outro hospital com maior consumo do respectivo fármaco. Nos casos em que o fármaco ultrapassa este prazo limite de consumo, este pode ser enviado para o fornecedor ou seguir para incineração.

Para além do armazenamento já descrito, existem nos SF do CHTMAD outros locais de armazenamento destinados a fármacos que necessitem de condições de segurança/armazenamento especiais. Os produtos inflamáveis encontram-se em sala separada, no interior de um armário “corta-fogo”; benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos estão acondicionados numa outra sala separada, em armário trancado. Nessa

mesma sala encontram-se também todos os medicamentos experimentais relativos aos ensaios clínicos desenvolvidos no hospital, bem como os hemoderivados. Os fármacos que necessitam de refrigeração encontram-se em frigoríficos, onde a temperatura é devidamente monitorizada. Os injectáveis de grande volume são armazenados em armazém próprio, que se localiza paralelamente aos SF[7].

Para os fármacos descritos, cujo armazenamento se encontra em local específico fora da 'ordem', os princípios descritos anteriormente (como FIFO e FEFO ou a colocação por ordem alfabética de DCI) são igualmente respeitados [6].

6. Distribuição

A distribuição de medicamentos é parte integrante das funções do farmacêutico hospitalar. No CHTMAD estão presentes vários tipos de distribuição de medicamentos, para que as necessidades de cada serviço sejam suprimidas da forma mais adequada.

6.1 Distribuição clássica ou tradicional

A distribuição clássica ou tradicional caracteriza-se pela reposição de medicamentos por serviço clínico tendo por base os níveis de *stock* previamente definidos [8]. É através do GHAF que os enfermeiros de cada serviço solicitam os produtos que estão em falta, sendo estes posteriormente preparados pelo TDT, entregues pelos AO, recepcionados e conferidos pela enfermagem nos serviços clínicos. As AT procedem à actualização, a nível informático, dos *stocks*[9].

A distribuição tradicional é dirigida a determinados produtos como sabões, antissépticos, desinfectantes, ou diluentes e solventes, bem como injectáveis de grande volume. Não sendo este tipo de distribuição dirigida a cada doente, apresenta como grande inconveniente o facto de o farmacêutico não poder efectuar o acompanhamento farmacoterapêutico desejado. Também como inconveniente surge o facto de não se poder proceder a um controlo tão rigoroso dos *stocks* das enfermarias nem dos prazos de validade dos produtos aí existentes.

6.2 Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU)

A DIDDU consiste na distribuição de medicamentos por doente, ou seja, é um tipo de distribuição que individualiza a terapêutica por doente, para um determinado período de tempo, permitindo alcançar maior segurança, pois diminuem os erros associados.

O circuito do medicamento inicia-se pela prescrição *online* efectuada pelo médico, através do sistema informático GHAF. Cada uma das farmacêuticas está responsável por validar as

prescrições efectuadas nos serviços clínicos que lhe estão atribuídos. Aquando desta validação é necessário prestar a máxima atenção a potenciais erros de prescrição, como é o caso de duplicações da terapêutica, doses inadequadas, frequências de administração erradas, incompatibilidades ou interacções medicamentosas. Para além destes dados, deve também ser verificado se cada princípio activo e respectiva dosagem consta dos produtos existentes em *stock*. Caso seja detectada alguma inconformidade, a farmacêutica deve contactar de imediato o médico a fim de alertar para a situação. Após validação da prescrição de cada doente é elaborado o perfil farmacoterapêutico, que é enviado para o *Kardex*. Após a recepção dos dados neste aparelho, ele mesmo indica qual a medicação a ser retirada pelos TDT e de qual das suas gavetas, para que esta seja colocada nas gavetas correspondentes ao doente correcto. A utilização dos *Kardex* para a preparação da medicação para DDDU aumenta a facilidade e a rapidez de todo o processo e permite a redução de erros. O facto de o *Kardex* permitir uma gestão dos *stocks* e prazos de validade dos fármacos que nele se encontram constitui também uma vantagem, visto que permite reduzir o tempo dispendido com estas tarefas.

Caso haja alterações nas prescrições aquando da preparação das gavetas de cada doente, estas devem ser devidamente analisadas e validadas pelas farmacêuticas, que posteriormente transmitem essa informação aos TDT, para que assim procedam às alterações necessárias antes da saída das malas para os respectivos serviços. Após preparação de todas as gavetas, estas são inseridas nas malas (devidamente identificadas com o nome do serviço para o qual se dirigem e nas gavetas consta o nome do doente e o seu número de processo), para que posteriormente sejam enviadas para os serviços pelos AO. A preparação da medicação para DDDU é efectuada para um período de 24 h, à excepção do fim-de-semana, onde se prepara para 72 h[10].

É de salientar que toda a medicação dispensada na DDDU deve estar adaptada a este tipo de distribuição, ou seja, deve constar em cada unidade toda a informação relativa a esse fármaco (como DCI, dosagem, lote, prazo de validade e laboratório de proveniência). Toda a medicação que necessite de refrigeração deve ser retirada do frigorífico apenas no momento da entrega das malas, para que se minimize o tempo de exposição a temperaturas que não são as adequadas à sua correcta conservação. Toda a medicação que, devido às suas dimensões, não caiba na gaveta, é enviada em separado com a identificação do respectivo doente. Outros fármacos ou produtos de saúde que não se encontrem armazenados no *Kardex*, muitas vezes porque as suas dimensões não o permitem, ou por necessitarem de armazenamento especial, constam num mapa de medicamentos externos ao *Kardex*, que é emitido pelo GHAF, e que alerta o TDT para este facto. Diariamente são emitidos mapas de reposição que permitem identificar os fármacos que devem ser repostos no *Kardex*[10].

No final do dia, as malas da unidade do dia anterior que se encontravam nos serviços cirúrgicos regressam aos SF, e no local onde estas se encontravam são repostas outras malas com medicação. Após recepção da medicação nos serviços, esta é conferida por amostragem. A medicação que não foi administrada regressa também aos serviços farmacêuticos, onde é

reintegrada nos *stocks* sempre que se encontrem em boas condições de conservação. Posteriormente é necessário proceder à devolução destes fármacos, sendo esta efectuada maior parte das vezes por serviço; preferencialmente esta deveria ser processada por doente, mas devido a limitações de recursos humanos e de tempo, isto não se verifica [10].

Ao longo do estágio tive a oportunidade de assistir à validação de medicação prescrita para a DIDDU, bem como de efectuar validação dessas prescrições, sob supervisão farmacêutica. Acompanhei também a preparação das malas por parte dos TDT e participei na devolução de medicação a nível informático - através do GHAF- onde aprendi a repor estes fármacos que regressaram à farmácia.

6.3 Distribuição de medicamentos por *stocks* nivelados

No CHTMAD, a distribuição de medicamentos por *stocks* nivelados consiste, essencialmente, na distribuição de fármacos/produtos de saúde para os equipamentos *Pyxis Medstation 3500*, vulgarmente denominados por “*Pyxis*”. Este equipamento permite a dispensa automatizada de medicamentos à enfermagem dos vários serviços de forma fácil e rápida uma vez que, quando inserido no seu ecrã qual o fármaco que se pretende retirar, o equipamento apenas abre a gaveta na qual se encontra esse fármaco.

A necessidade da existência deste tipo de distribuição a nível das enfermarias prende-se com o facto de constituir o *stock* de recurso dos vários internamentos (caso da medicação que apenas está prescrita para uso exclusivo em SOS, que não segue na DIDDU), ou simplesmente por ser necessária medicação para novos doentes cujo internamento se procedeu fora do horário de serviço da farmácia. Em determinados serviços, como a ginecologia/obstetrícia, a psiquiatria, a unidade de cuidados intensivos cardíacos (UCIC) ou a urgência, não se efectua a DIDDU, pelo que a existência deste equipamento se torna fundamental; toda a medicação usada nestes serviços é retirada do *Pyxis*.

No CHTMAD, a reposição de fármacos por *stocks* nivelados está a cargo das farmacêuticas, que todos os dias têm como tarefa abastecer os *Pyxis*, controlando sempre os níveis de cada fármaco para que não se encontrem fora dos intervalos definidos. Para tal, recorrem a uma consola que se encontra na farmácia e que contém informação de todos os *Pyxis* do hospital. É emitida uma listagem com os fármacos que é necessário recarregar e em que quantidades. As farmacêuticas analisam esta mesma listagem e procedem a uma avaliação destes valores, com base nos *stocks* existentes na farmácia, para decidirem se efectivamente recarregam com as quantidades sugeridas. A recolha dos vários fármacos é efectuada a partir do *Kardex* ou dos armários/prateleiras de armazenamento da farmácia. Cada unidade de fármaco a carregar deve estar adaptada à dose unitária, ou seja, deve conter a respectiva identificação por DCI, dosagem, lote, prazo de validade e laboratório de proveniência. Posteriormente, todos os fármacos são levados para os respectivos serviços, onde os *Pyxis* são abastecidos seguindo sempre os princípios básicos do FIFO e FEFO. É de salientar que as várias gavetas dos

Pyxis possuem diferentes níveis de controlo, isto é, para fármacos cujo controlo tem de ser maior (como as benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos), em cada gaveta está disponível apenas um princípio activo e estas estão configuradas para dispensar apenas uma unidade de cada vez. Estas gavetas são comumente designadas por “Mini”; as gavetas designadas por “*Cubies*” possuem segurança inferior às “Minis” pelo facto de cada gaveta do *Pyxis* conter diferentes tipos de fármacos, embora cada divisória corresponda a apenas um princípio activo e só se possa abrir uma de cada vez. Para além destas, podem encontrar-se as gavetas em “Carrossel ou queijinho”, cujo controlo é inferior ao supracitado: na única gaveta deste género encontra-se apenas um princípio activo, embora todas as unidades de fármaco possam ser acedidas de uma só vez. Nas gavetas “*Matrix*” o controlo é o mais baixo possível, visto que aquando da cedência do fármaco, a enfermagem tem acesso livre a todos os fármacos da gaveta.

A utilização dos *Pyxis* para este tipo de distribuição representa para os serviços farmacêuticos uma melhoria significativa em termos de gestão de *stocks* e prazos de validade, uma vez que o controlo destes parâmetros pode ser feito informaticamente, o que facilita imenso todo o processo. Para solicitar a retirada de um fármaco do *Pyxis* é necessário que se introduzam as credenciais de acesso de cada profissional, o que permite ao farmacêutico controlar tudo o que é retirado e quem o efectua. Por outro lado, há ainda a vantagem de não ser necessário o preenchimento do Anexo X, relativo à dispensa de benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos, o que permite economizar tempo aos profissionais de saúde bem como diminuir possíveis erros de registo [7].

No decorrer do meu estágio em FH participei por inúmeras vezes neste tipo de distribuição. As farmacêuticas emitiam a listagem de fármacos que eram necessários nos *Pyxis* de cada serviço pelo qual estavam responsáveis, e eu efectuava a recolha desses mesmos fármacos a partir dos locais de armazenamento da farmácia. Posteriormente, visitei os diversos serviços onde existe *Pyxis*, nos quais pude observar, e posteriormente executar, todo o processo de carregamento. Pude também observar que nos vários serviços existem diferentes *Pyxis*, consoante as necessidades específicas de cada um; assim, podem encontrar-se *Pyxis* que, para além do armazenamento habitual possuem colunas adicionais, localizadas contiguamente, ou ainda frigoríficos trancados, que apenas abrem através de ordem informática, para fármacos que necessitem de refrigeração.

6.4 Distribuição em regime de ambulatório

A dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório constitui uma das funções do farmacêutico a nível hospitalar. Esta cedência surge em consequência da necessidade de o doente continuar/terminar em ambiente familiar o regime terapêutico iniciado a nível hospitalar. Podem também ser dispensados fármacos na farmácia de ambulatório em situações em que se requeira monitorização farmacoterapêutica adicional, no caso de se

tratar de fármacos com margem terapêutica estreita ou ainda em casos cuja terapêutica apresente elevado valor económico [11].

No CHTMAD a dispensa de fármacos em regime de ambulatório é efectuada em sala própria, a fim de proporcionar confidencialidade no atendimento do utente. A maioria dos fármacos dispensados em regime de ambulatório encontra-se numa sala contígua ao local de atendimento (em armário ou frigorífico, caso necessitem de refrigeração), para que o processo de recolha dos fármacos a dispensar seja o mais célere possível.

São dispensados fármacos em regime de ambulatório para patologias como a insuficiência renal, doença de Crohn, hepatite C, esclerose múltipla, entre outras (todos os fármacos dispensados em regime de ambulatório encontram-se resumidos no anexo III). De acordo com o determinado no decreto-lei 75/2013, os doentes submetidos a cirurgia de ambulatório podem também levantar na farmácia do hospital, para um período máximo de 7 dias alguns Anti-inflamatórios Não Esteróides (AINES), anti-eméticos, protectores da mucosa gástrica, inibidores da bomba de prótons e analgésicos estupefacientes [12].

Para que os utentes possam levantar a respectiva medicação nos serviços farmacêuticos, é necessário que apresentem prescrição electrónica apropriada, emitida pelo médico [11,13], (anexo IV), quer nas consultas externas do hospital, quer no hospital de dia [14]. Seguidamente, a validação dessa prescrição é efectuada pela farmacêutica, que deve considerar parâmetros como: a identificação completa do doente, da especialidade de onde provém, DCI, a forma farmacêutica, posologia, via de administração, duração do tratamento, assinatura do médico e data da próxima consulta. No acto da dispensa é importante que se verifique se é a primeira vez que cada utente vai realizar o regime terapêutico adquirido. Neste caso, deve proceder-se a uma revisão da medicação concomitante, a fim de identificar possíveis interacções e deve ser fornecida toda a informação necessária para que a adesão à terapêutica seja a ideal (como a via de administração, horário das tomas, possíveis reacções adversas medicamentosas (RAMs) ou indicações específicas para cada fármaco, como o modo de conservação) [15]. Nesta primeira cedência dos medicamentos, é necessário que o doente assine um termo de responsabilidade [14]. As cedências seguintes podem efectuar-se a um cuidador do doente cuja deslocação ao centro hospitalar seja mais fácil, desde que devidamente identificado.

É necessário que fique registada na receita a quantidade dispensada, o número de identificação de quem levanta a medicação e respectiva assinatura. A receita deve também ser assinada e datada pela farmacêutica. Nos casos em que a dispensa seja de medicamentos biológicos, é necessário um registo adicional do lote do fármaco na prescrição médica, bem como do prazo de validade. Posteriormente, é debitada no *stock* da farmácia a medicação que deu saída, através do GHAF, que gera um código da Requisição de Ambulatório (RA) a ser registado na prescrição médica correspondente, seguindo esta para arquivo [15].

A dispensa de medicação aos utentes dos hospitais do Sistema Nacional de Saúde (SNS) deve ser efectuada para um período de 1 mês [11]. No entanto, mediante aprovação do CA, foi decidido que seriam dispensados fármacos até à consulta seguinte, sempre que esta se

efectuasse dentro de um período de 2 meses [15]. Caso contrário a dispensa efectua-se para 2 meses, à excepção de patologias como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) cuja dispensa se verifica para apenas 1 mês. Constituem também excepções ao supracitado, os casos em que se verifique que exista poucostockde determinado fármaco, sendo que nestes casos é feita uma gestão dos produtos existentes, a fim de tentar satisfazer as necessidades de todos os utentes.

Ao longo do meu estágio pude participar imensas vezes na dispensa em ambulatório. Numa fase inicial comecei por assistir ao trabalho desenvolvido pelas farmacêuticas; posteriormente, colaborei em tarefas como a recolha da medicação, registo de lotes e dispensa ao utente. Por fim, pude ainda realizar vários atendimentos por completo, sendo estes supervisionados e “validados” pela farmacêutica de serviço no ambulatório. Posteriormente ao atendimento, tive ainda a oportunidade de debitar no GHAF alguns dos fármacos dispensados.

7. Medicamentos sujeitos a controlo especial

7.1 Benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos

Este tipo de medicamentos estão sujeitos a controlo adicional visto que podem originar dependência e que se encontram muitas vezes associados a actos ilícitos [16]. Deste modo, todo seu circuito está sujeito a cuidados adicionais (tal como descrito em “3.1-Seleccção e aquisição de medicamentos”, a aquisição destes fármacos tem as suas particularidades, bem como o seu armazenamento nos sistemas *Pyxis Medstation 3500* é efectuado de forma distinta, a fim de aumentar a segurança).

O armazenamento de benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos na farmácia é efectuado em separado dos restantes fármacos, estando estes medicamentos numa sala à parte em armário fechado. Quando é necessário repor nos *Pyxis* dos serviços algum destes fármacos, este deve ser retirado do seu armazenamento exclusivamente pelas farmacêuticas. No caso dos serviços que não possuem *Pyxis* e onde sejam necessários estes fármacos, os enfermeiros do serviço em questão devem proceder ao preenchimento de um documento vulgarmente denominado por “Anexo X” ou “cheque” para cada substância activa (anexo V) [17]. Neste anexo deve constar informação como o nome do doente ao qual se destina o fármaco, o número do seu processo/cama e a quantidade utilizada, sendo sempre datado e assinado. Para nova reposição de stock no serviço em questão, o “cheque” deve regressar aos SF, onde se analisa a quantidade dispensada para que se reponha a quantidade definida (reposição por stocks nivelados). É de salientar que o original destes documentos deve ficar arquivado nos SF por um período de 10 anos e o duplicado no serviço requisitante, por igual período de tempo.

7.2 Hemoderivados

Os hemoderivados são medicamentos produzidos a partir do sangue ou do plasma humano [18], pelo que, devido ao risco de contaminação e transmissão de doenças infecciosas, devem estar sujeitos a controlos adicionais, desde a sua produção até à sua administração. Desta forma, aquando da recepção das encomendas de hemoderivados por uma farmacêutica, esta deve proceder à confirmação dos boletins analíticos, bem como do CAUL (emitido pelo Instituto Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) e que atesta que aquele lote pode efectivamente ser utilizado), sendo obrigatório que os hemoderivados se façam acompanhar sempre destes documentos. O registo da dispensa de um hemoderivado é efectuado também em impresso próprio (anexo VI), sendo este constituído por duas vias: via farmácia e a via serviço, sendo esta um duplicado da via farmácia [8]. Os quadros A e B são preenchidos pelo serviço clínico requisitante e nestes constam diversas informações relativas ao tratamento, entre as quais o fármaco indicado, a justificação clínica para a sua prescrição, dose, frequência de administração e duração do tratamento. Este documento segue para os SF, onde a farmacêutica confere o que foi previamente preenchido e procede ao preenchimento do quadro C. Neste, constam informações relativas ao fármaco, como o lote, o laboratório de proveniência ou o CAUL. O envio do fármaco para o serviço requisitante faz-se acompanhar do referido documento, que é assinado por um elemento da equipa de enfermagem aquando da recepção. A via serviço fica arquivada no processo do doente e a via farmácia segue para os SF onde é arquivada por um período de 50 anos [19].

7.3 Factores estimulantes da hematopoiese

Os factores estimulantes da hematopoiese integram o grupo de fármacos que estão sujeitos a circuitos especiais de controlo. As eritropoietinas, darbopoietinas e metoxipolietilenoglicóis, pertencentes a esta classe, são dispensadas para os doentes renais crónicos do CHTMAD que se encontram inseridos no “programa regular” do serviço de hemodiálise. O levantamento da medicação é efectuado por um auxiliar do serviço de nefrologia, que todos os dias se desloca aos SFH com a listagem dos doentes e respectivos fármacos necessários para esse mesmo dia. Por diversas vezes efectuei a dispensa destes medicamentos nestas circunstâncias, tendo sempre em atenção o registo dos lotes e prazos de validade, bem como o acondicionamento das injeções em condições apropriadas para o transporte até ao serviço.

7.4 Medicamentos extra-formulário

Embora o FHNM seja um elemento-chave para a selecção de medicamentos, por vezes este pode não contemplar as necessidades específicas de determinado doente ou patologia [2]. Por

esta mesma razão, há situações especiais em que o uso de fármacos que não constem do FHNM nem das adendas pode ser efectuado, sempre que o médico assim o considere. Neste caso, a situação deverá ser devidamente justificada, onde explicita o porquê da não utilização dos fármacos incluídos neste formulário para a patologia em questão. O fármaco prescrito deverá apresentar benefícios terapêuticos para o doente, que devem ser devidamente expostos em impresso próprio para o efeito. Este documento é analisado pelos SF, que confirmam a adequação do fármaco à patologia e colocam o custo da terapêutica num outro impresso (anexoVII), para que posteriormente seja analisado pelo director clínico, que deliberará sobre a sua utilização.

7.5 Medicamentos de uso off-label

Ao longo do meu estágio pude verificar que o uso *off-label* de fármacos ocorre com alguma frequência, principalmente em áreas como a oncologia, onde a informação está em mutação constante e as linhas terapêuticas se esgotam por vezes com facilidade, levando a que se tenha de considerar o uso de fármacos em indicações diferentes das que constam no resumo das características do medicamento (RCM). Um uso *off-label* tem de ser devidamente autorizado pela CFT e/ou comissão de ética do hospital, após os SF emitirem o seu parecer (anexo VII).

7.6 Autorização de Utilização Especial (AUE)

Para certos fármacos, a sua aquisição apenas é possível após ser efectuado um pedido de AUE, e posterior parecer positivo por parte do INFARMED. É o caso de fármacos que ainda não possuam AIM em Portugal, havendo assim necessidade de importação. No caso de o fármaco em questão pertencer ao FHNM, é necessário que a CFT e o CA validem a AUE, que posteriormente é enviada pelos SF ao INFARMED; se o fármaco não consta no FHNM, para além da AUE é necessária uma justificação clínica. O original da autorização obtida pelo INFARMED deve ser entregue ao fornecedor aquando da primeira aquisição.

No caso de fármacos de uso exclusivo hospitalar que já possuam AIM também é necessário que seja pedida AUE sempre que ainda não tenha sido efectuada a avaliação económica, sendo que neste caso o pedido é emitido para o departamento económico do INFARMED.

8. Farmacotecnia

8.1 Reembalagem e rotulagem

A reembalagem de comprimidos/cápsulas permite obter as formas sólidas orais de modo individualizado para que assim estejam adaptados à DDDU, de forma a que cada unidade de fármaco contenha toda a informação (como DCI, dosagem, laboratório, lote, prazo de validade). Sempre que possível, o fármaco deve ser mantido dentro do blister, a fim de manter a sua integridade; neste caso, o prazo de validade atribuído é igual ao que se encontrava na caixa do medicamento. Há situações em que a reembalagem é requerida pelo facto de a dose prescrita não existir no mercado, pelo que se torna necessário fraccionar os comprimidos. Neste caso, devem ser reembalados e rotulados de novo, sendo que a validade da forma obtida será 25% da validade inicial, até um máximo de 6 meses.

O reembalamento de medicamentos sólidos orais é realizado pelo TDT, em sala própria para o efeito. Nesta, está presente uma máquina de reembalagem semi-automática, que deve ser previamente limpa e desinfectada, na qual o TDT coloca cada unidade de fármaco em local próprio, após ter colocado o equipamento de protecção adequado (bata descartável, luvas limpas, touca e máscara cirúrgica). Acoplado ao aparelho, está um computador, com o respectivo *software*, no qual são inseridos todos os dados relativos ao fármaco. Este processo é posteriormente validado por uma farmacêutica [20].

O processo de reembalagem de formas sólidas orais pode ser dispensado sempre que, devido às suas dimensões, os fármacos não possam ser reembalados. Neste caso, para se proceder à adaptação à DDDU, efectua-se rotulagem manual, na qual são impressos colantes com a informação relativa a cada fármaco e estes são colocados directamente no blister por um AO, sob supervisão de um TDT e sendo sujeito a posterior validação por uma farmacêutica [20].

Por diversas vezes tive oportunidade de observar o processo de reembalagem de medicamentos e analisar o programa informático onde é necessário colocar toda a informação a ser impressa no invólucro de reembalamento. Também participei por várias vezes na rotulagem de fármacos, quando estes não estavam disponíveis de forma adaptada à DDDU e tal era requerido para a preparação de medicação a colocar nos *Pyxis*. Foi-me explicado que sempre que procedesse à rotulagem de um fármaco era necessário efectuar o seu registo em modelo apropriado (anexo VIII), onde tinham de constar diversas informações como a validade do fármaco em questão, lote, laboratório, ou a quantidade rotulada. No final, todo o processo era validado por um TDT e por uma farmacêutica.

8.2 Manipulações galénicas não estéreis

No CHTMAD, maior parte dos manipulados não estéreis são preparados por entidades externas, visto que a quantidade de manipulados prescritos por ano não é muito expressiva e, em termos económicos, não compensa aos SF adquirir matérias-primas que poderiam resultar em enormes desperdícios. No entanto, pude ainda assistir à preparação de uma pomada constituída por clotrimazol e betametazona.

A preparação de fármacos não estéreis requer cuidados especiais, nomeadamente no que diz respeito à limpeza e desinfecção da sala onde se manipula e existência de equipamento adequado por parte de quem executa (podendo ser um farmacêutico ou um TDT sob supervisão do primeiro). A preparação deve obedecer às exigências da monografia genérica da forma farmacêutica que está inscrita na Farmacopeia Portuguesa, elaborando-se a respectiva ficha de preparação de manipulado e, findada a preparação, esta deve ser acondicionada e rotulada adequadamente, para que a correcta conservação do produto esteja garantida [21].

8.3 Manipulações galénicas estéreis

8.3.1 Nutrição parentérica

Muitos dos doentes internados no hospital por diversas razões não têm a via oral disponível, o que torna indispensável a existência de alternativas para que as necessidades energéticas e nutricionais dos doentes sejam satisfeitas. É neste contexto que surge o conceito de nutrição parentérica, podendo encontra-se diversas bolsas de nutrição, para que estas sejam adequadas às necessidades de cada doente.

As bolsas de nutrição parentérica, que são destinadas a serem administradas em adultos, são adquiridas já preparadas à indústria farmacêutica. No caso das bolsas de neonatologia, que necessitam ainda de ser preparadas (não são adquiridas já prontas a administrar), provêm do Hospital de S. João, com o qual o CHTMAD estabeleceu um protocolo, visto que as limitações físicas deste hospital não permitem a preparação deste tipo de nutrição.

8.3.2 Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos (UCPC)

A UCPC é parte integrante dos SF do CHTMAD, estando esta secção da farmácia localizada independentemente dos restantes SF. A UCPC destina-se à preparação de quimioterapia para doentes oncológicos, estando por isso estrategicamente enquadrada nos serviços de oncologia, o que permite estabelecer uma estreita relação entre farmacêuticos e TDTs com médicos, enfermeiros e AO a desempenhar tarefas neste serviço. Na UCPC são preparados citotóxicos que se destinam a ser administrados quer no Hospital de Dia Oncológico, quer no respectivo internamento.

Desempenham funções neste serviço 3 farmacêuticas, cuja rotatividade é mensal, e 4 TDTs, com rotatividade semanal. Esta alternância de pessoal efectua-se com o objectivo de minimizar a exposição a material citostático que pode eventualmente entrar em contacto com cada pessoa, apesar do uso do equipamento de protecção.

a. Espaço físico

Integram a UCPC uma área descontaminada, na qual se enquadra o gabinete da farmacêutica, o armazém de citostáticos e uma sala de apoio (com *transfer* que permite a passagem de material para o local de manipulação); a antecâmara (onde os técnicos colocam os equipamentos adequados de protecção individual - bata esteriliza impermeável, máscara P3, um par de luvas, dois pares de protecções para os pés e touca); e uma sala asséptica, onde é colocado o segundo par de luvas, sendo estas estéreis, e onde se encontra a câmara de fluxo laminar vertical para preparação dos citotóxicos. Esta última sala possui pressão negativa a fim de evitar a passagem de partículas de citotóxico para o exterior [22], sendo a pressão deste local diariamente registada.

Duas semanas do meu estágio foram passadas na UCPC, onde pude acompanhar todas as tarefas ali executadas. Durante este período, tive ainda a oportunidade de conhecer as várias secções do serviço de oncologia, nomeadamente as salas de tratamento onde se faz a administração intravenosa dos citotóxicos, a zona onde são efectuados os tratamentos de radioterapia, e respectivo espaço circundante, onde este tipo de tratamento é delineado. Embora a execução de tarefas nestas duas áreas não esteja enquadrada no âmbito do meu estágio, considero uma mais-valia ter ficado a conhecer a dinâmica de todo o serviço, visto que fornece uma visão global de todo o trabalho que é ali desenvolvido.

b. Recepção e validação das prescrições

Previamente à recepção da prescrição pela farmacêutica para respectiva validação e preparação, é necessário que o médico reveja as análises de cada doente, a fim de confirmar se o tratamento pode, efectivamente, ser iniciado. Após obtenção desta autorização, a enfermagem junta à prescrição um colante com os dados relativos ao doente e isto é entregue por um AO à farmacêutica. Para efectuar a validação da prescrição, há uma série de parâmetros que devem ser minuciosamente analisados para garantir que tudo está correcto, começando desde logo pelos dados do doente. Para que seja validada, a prescrição tem de ser efectuada em modelo próprio (anexo IX) e o tratamento nela proposto tem de estar concordante com a patologia em questão, ou seja, é necessário verificar se o regime de quimioterapia utilizado tem indicação para o tipo de cancro a tratar. Seguidamente, é necessário verificar se a prescrição contempla a via de administração, a velocidade a que esta se processa, a pré-medicação, bem como a compatibilidade das soluções de lavagem e de

diluição com os citostáticos prescritos. A dose de fármaco é outro factor cuja verificação é essencial; esta deve ser calculada de acordo com a superfície corporal do indivíduo [23].

Durante a minha passagem pela UCPC pude constatar que as farmacêuticas aqui a desenvolver tarefas estão em estreita cooperação com os restantes profissionais de saúde, visto que é necessário estar em constante comunicação para esclarecer todas as pequenas dúvidas que possam surgir, ou simplesmente para fazer pequenas sugestões que possam, por exemplo, promover a racionalização de custos. Se for detectada qualquer inconformidade na prescrição, a farmacêutica contacta de imediato o médico, para esclarecer a situação.

Após validada a prescrição, a farmacêutica prossegue para a elaboração do rótulo do citostático, onde devem constar todas as informações que permitam aos TDT a preparação correcta do fármaco (como o volume de soro no qual efectuar a diluição ou a quantidade de fármaco a diluir, que corresponde à dose a administrar). O tabuleiro deve ser preparado de seguida, o qual deve conter o citostático (sem a cartonagem), a solução de reconstituição e/ou diluição indicada para o fármaco em questão, dispositivo de administração adequado e o rótulo. É necessário registar todas as doses que estão a ser preparadas em impresso próprio, bem como o lote de todos os fármacos que são enviados para a zona branca. De seguida, o tabuleiro é colocado no *transfer*, sendopulverizado com álcool a 70%, para que possa passar para a sala de preparação [24].

c. Preparação dos citostáticos

A preparação de citotóxicos está sujeita a cuidados redobrados, visto que, por um lado é necessário proteger os preparadores, cujo contacto com esse tipo de medicação deve ser o menor possível e, por outro, para que a manipulação ocorra de forma asséptica e sem qualquer contaminação dos fármacos. Assim, antes da entrada dos TDT na zona de manipulação dos citotóxicos (zona branca), têm de proceder à desinfecção de mãos e antebraços e, na antecâmara, devem vestir todo o equipamento de protecção individual. Antes de avançarem para a manipulação têm ainda de efectuar a limpeza das bancadas e da Câmara de Fluxo Laminar (CFL) com gazes embebidas em álcool. Na CFL é colocado um campo descartável e esterilizado, sobre o qual devem ser feitas todas as preparações [22].

A manipulação e preparação dos citotóxicos está a cargo de um dos TDT - denominado de TDT operador -, estando o outro - TDT de apoio - encarregue de tarefas como a verificação dos rótulos (confirmando sempre os cálculos), do material vindo do exterior, confirmação dos volumes medidos e respectivo acondicionamento dos citostáticos [25,26]. O TDT operador efectua a preparação do manipulado em condições de assepsia, guiando-se pelo rótulo emitido pela farmacêutica. O nome do doente, do fármaco e o volume total do manipulado devem constar no recipiente que contém a preparação final e antes do seu acondicionamento, o TDT de apoio tem ainda de submeter o manipulado a validação farmacêutica. Esta validação inclui a verificação dos dados do doente, nome do fármaco, o volume que se encontra no recipiente e a qualidade da preparação (avaliada através da

análise de presença de partículas em suspensão ou da cor da preparação) [24,26]. O acondicionamento final efectua-se num saco que permita a protecção da luz, que deve conter o rótulo da preparação no seu exterior, bem como um colante amarelo que indique se tratar de um “Citotóxico”. Isto é enviado de novo para o exterior da zona branca através do *transfer*[26].

Depois de terminadas as manipulações, os TDT retiram a bata, as protecções para os pés e o par de luvas mais exteriores ainda na zona branca, colocando todo este material no contentor do Grupo IV. A máscara apenas é retirada na antecâmara, bem como o par de luvas e os pezinhos mais interiores. A lavagem asséptica das mãos tem também de ser repetida no final[22].

É de salientar que, por vezes, e no caso de fármacos cuja estabilidade permita a sua conservação por um período de tempo mais elevado, estes podem ser reaproveitados para o dia seguinte, sendo a diluição de todo o citostático efectuada no dia de abertura do frasco e conservado no frigorífico da sala de preparação.

d. Transporte e administração de citostáticos

Depois de colocada no *transfer* pelo TDT, a preparação é retirada pela farmacêutica, que a acondiciona em mala própria para transporte de citotóxicos. Esta é transportada até ao local de administração por um AO, que toma conhecimento de que o manipulado já está concluído através de um sinal luminoso accionado pela farmacêutica. É de salientar que todos os citostáticos preparados são registados pela farmacêutica no “Livro de registos de recepção de citostáticos”, com a respectiva identificação do doente ao qual se dirige, sendo que este livro acompanha a preparação até ao local de administração. Ao recepcionar o citotóxico, um elemento da enfermagem deve conferir se o fármaco recebido está concordante com a prescrição e correctamente registado no livro de registos. Só depois pode proceder à administração do citotóxico [26].

e. Inutilização de citostáticos

Nos casos em que um doente não conclui a administração de citotóxico, situação que ocorre com alguma frequência devido à ocorrência de efeitos adversos à quimioterapia, a preparação deve ser incinerada. Nos casos de doentes cujo ciclo seja constituído por mais do que um fármaco, não devem ser preparados todos de uma só vez, a fim de evitar desperdícios caso seja necessário interromper o tratamento [26].

Os manipulados preparados na UCPC também podem seguir para incineração quando, ao verificar a conformidade da preparação com os dados do livro de registos, a enfermagem detecte que esta não se apresenta em conformidade. Nesta situação a equipa de enfermagem decide se o preparado em questão pode ser adaptado para outro doente, ou se é, de facto, para incinerar[27].

Ao longo do meu estágio ocorreu uma situação de inutilização de citostático devido a derrame. Aquando da administração, a enfermeira adaptou um sistema inapropriado, o que ocasionou a perda de fármaco para fora do saco de acondicionamento. O citostático derramado foi devidamente limpo com o material existente no “kit de derrame” e o saco com a restante preparação foi colocado em recipiente selado, para incinerar. Desta forma, tive a oportunidade de participar nas etapas que se seguiram a este incidente, nomeadamente, no preenchimento das fichas de “Notificação de acidentes com citostáticos” (anexo X) e “Registo de inutilização de citostático” (anexo XI).

9. Ensaio Clínicos

À data da minha passagem pelo CHTMAD estavam em curso 7 ensaios clínicos, funcionando, actualmente, todos eles em regime de *outsourcing*. A empresa responsável tem a seu cargo um monitor que acompanha o decorrer dos vários ensaios e auxilia no cumprimento das boas práticas inerentes à realização deste tipo de ensaios. Para que um ensaio clínico possa ser introduzido num hospital é necessária a aprovação da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), do INFARMED e do CA do hospital [28].

No CHTMAD foi designada uma farmacêutica responsável pelos ensaios clínicos, cabendo-lhe a gestão de todos os medicamentos experimentais nomeadamente no que diz respeito à sua recepção, armazenamento, dispensa e reconciliação terapêutica [29].

O circuito do medicamento experimental é semelhante ao de um medicamento dito normal. Assim, aquando da recepção destes fármacos, é necessária a verificação da conformidade da encomenda recebida. A única diferença reside no facto de os medicamentos dispensados para ensaios clínicos serem recepcionados e conferidos pela farmacêutica responsável, ao invés de um TDT[28]. Esta farmacêutica está encarregue de informar o promotor do ensaio da recepção e conformidade do medicamento experimental [28].

Aquando da dispensa, a farmacêutica é responsável pelo preenchimento de um modelo de registo de ensaio, onde constam informações como as iniciais do doente, a descrição do medicamento ou o número de randomização. Neste modelo fica ainda registada a quantidade de medicamento distribuída, a respectiva data e rubrica da farmacêutica, para posterior validação pelo promotor. Quando os medicamentos são administrados pelo próprio doente em regime de ambulatório, estes são dispensados pela farmácia ao doente e é requerida a devolução das embalagens vazias ou embalagens que ainda contenham fármaco não administrado, para que se possa efectuar uma avaliação da *compliance* do doente. Em ambas as situações, fármaco e embalagem seguem para incineração [28].

A legislação actual prevê que toda a documentação relativa aos ensaios clínicos seja arquivada por um período mínimo de 5 anos, ou por período superior, quando assim determinado pelo promotor [30].

No decorrer das duas semanas em que estive na UCPC pude acompanhar um ensaio clínico relativo a um citostático. Como o medicamento em questão se destinava a administração intra-venosa, esta foi feita no hospital de dia. Neste caso, a preparação, dispensa e administração do respectivo fármaco ocorreu de forma semelhante aos demais fármacos, respeitando os seus próprios requisitos.

10. Farmacovigilância e pedidos de informação sobre medicamentos

Seja qual for o sector de actividade de um farmacêutico, este deve contemplar nas suas funções a farmacovigilância, e a FH não é excepção. Um seguimento farmacoterapêutico adequado dos doentes do hospital permite identificar interacções farmacológicas, reacções adversas medicamentosas (RAMs) e incompatibilidades entre fármacos. No caso de alguns fármacos com margem terapêutica estreita, a farmacovigilância contempla ainda a monitorização das concentrações plasmáticas destes fármacos, a fim de determinar se não está a ocasionar toxicidade. Embora esta monitorização esteja enquadrada na área das análises clínicas, tive a oportunidade de visitar e conhecer este serviço, onde pude assistir à determinação da concentração plasmática de ciclosporina.

Para além da detecção de problemas relacionados com os medicamentos (PRMs), é função do farmacêutico incitar os restantes profissionais de saúde a notificarem estes acontecimentos, para que possam ser investigados e se procurem alternativas ou soluções.

Acooperação entre farmacêuticos e outros profissionais de saúde não se resume ao acima descrito: inúmeras vezes, médicos e enfermeiros solicitam às farmacêuticas do CHTMAD informações sobre medicamentos. Estes pedidos de informação podem ser de cariz variado, tendo-me apercebido ao longo do estágio que, na maior parte das vezes, se prendem com a administração de medicamentos (via de administração de um fármaco e o solvente utilizado na sua diluição ou reconstituição, entre outros). Cada vez que uma dúvida é colocada, a farmacêutica está incumbida de proceder ao registo por escrito da questão e respectiva resposta, indicando a fonte bibliográfica que suporta a informação, sendo isto efectuado em modelo apropriado, designado “Pedido de informação” (anexo XII) [31].

Ao longo do meu estágio no CHTMAD pude participar no registo informático de diversos pedidos de informação que tinham sido efectuados previamente à farmácia, onde procedi ao preenchimento do modelo adequado, elaborando a resposta às diversas questões com base na bibliografia que foi fornecida. Posteriormente, estes “Pedidos de informação” foram arquivados na farmácia.

11. Gestão da qualidade

Para que seja reconhecida a qualidade dos serviços prestados pelo CHTMAD é necessária uma certificação pelas entidades apropriadas. Deste modo, os SF são certificados pela Norma ISO 9001:2008[32] e aplica o Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ) [33]. O centro hospitalar foi também acreditado pela *Joint Comition Internarional* (JCI). Embora este processo de acreditação já tenha findado (devido a restrições económicas não sofreu a revalidação), as regras estabelecidas no período de acreditação mantêm-se em prática, visto que se verificou uma melhoria nos serviços prestados aquando da aplicação das várias estratégias aqui definidas. No âmbito do SGQ foi constituído o Manual da Qualidade, onde constam diversas orientações e procedimentos que devem ser cumpridos nas várias etapas do circuito do medicamento e nas diversas tarefas desempenhadas por todos os elementos dos SF.

11.1 Erros de medicação

O registo e análise dos erros de medicação constituem um aspecto fundamental para a qualidade do centro hospitalar. Erros de medicação podem ocorrer em qualquer momento do circuito do medicamento, tornando-se imprescindível que, cada vez que seja detectado, esse erro seja reportado, a fim de proceder à sua correcção. O registo dos erros de medicação é efectuado em modelo apropriado (denominado “Registo de Erros de Medicação” (anexo XIII)), sendo que o objectivo da identificação do erro e de quem o comete tem um carácter não punitivo e o seu intuito é de que sejam implementadas estratégias de melhoria que futuramente permitam evitar a repetição do acontecimento.

Os erros de medicação podem ser classificados em três categorias: A (quando determinada situação poderia ter causado erro, mas este não chega efectivamente a acontecer), B (quando o erro ocorre, no entanto não chegou até ao doente) e C (quando o erro ocorre e chega ao doente). Durante a minha passagem pelo CHTMAD ocorreu um erro tipo C. Ao invés de ser dispensado “Prograf® comprimido de libertação prolongada” a um transplantado renal, foi dispensado “Advagraf® de libertação imediata” e o doente chegou efectivamente a ingerir o comprimido errado. Quando o erro foi detectado, procedeu-se de imediato à avaliação clínica do doente, que ficou sob monitorização clínica.

12. Conclusão

O estágio curricular nos SFH do CHTMAD foi, para mim, uma experiência única e enriquecedora. Aqui tive a oportunidade de pôr em prática conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, bem como de aprender e integrar novos conhecimentos. A participação nas actividades diárias de um farmacêutico hospitalar

permitiu-me obter uma visão do conjunto de tarefas desenvolvidas numa farmácia hospitalar, ficando assim a conhecer e perceber o circuito do medicamento.

A passagem pela UCPC foi um ponto de destaque deste estágio, visto que esta foi uma oportunidade única de ficar a conhecer um serviço um pouco diferente. As actividades desenvolvidas e a dinâmica de todo o trabalho são distintos da farmácia comunitária, o que me permitiu ter uma visão ainda mais abrangente das actividades pelas quais um farmacêutico pode ser responsável.

13. Referências

1. Decreto-Lei nº. 44/204 de 2 de fevereiro de 1962. Regulamento Geral da Farmácia Hospitalar. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
2. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos. 1999.
3. Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD; Processos de Suporte; Apresentação do Serviço. 2013.
4. Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD; Processos de Actividade; Aprovisionamento de Medicamentos e Outros Produtos Farmacêuticos. 2013.
5. Despacho nº. 5/95, 25 de Janeiro. Diário da República.1995; 2ª série (nº. 46).
6. Manual da JCI. Grupo MMU. Armazenamento de Medicamentos e Preparação de Concentrados de Electrólitos - Norma 057. . 2010.
7. Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD; Instruções de Trabalho; Armazenamento de Medicamentos e Outros Produtos Farmacêuticos. 2013.
8. Manual da JCI. grupo MMU. Prescrição, Dispensa e Administração de Medicamentos - Revisão à norma nº. 58. 2013.
9. Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD; Processos de Actividade; Reposição de Stocks. 2013.
10. Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD, Processos de Actividade; Distribuição Unitária. 2013.
11. INFARMED; Circular Normativa nº.: 01/CD/2012: Procedimentos de Cedência de Medicamentos no Ambulatório Hospitalar. 2012.
12. Decreto-Lei nº. 752013 de 4 de Junho de 2013. Diário da República. 1ª série (nº.107).
13. Despacho nº. 13382/2012, 30 de Janeiro. Diário da República.2013; 2ª série (nº. 26).
14. Manual da JCI. Grupo MMU. Dispensa de Medicamentos a Utentes em Regime de Ambulatório - Revisão à norma nº.020. 2013.
15. Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD; Processos de Actividade; Dispensa em Ambulatório. 2013.
16. INFARMED: Psicotrópicos e Estupefacientes; http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAIS_SOBRE/SAIBA_MAIS_ARQUIVO/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf; Consultado a 4 de Outubro de 2014.
17. Despacho nº. 981/1998, 8 de Junho. Diário da República. 1998; 2ª série (nº. 216).
18. Despacho nº. 11291/1997, 27 de Outubro. Diário da República. 1997; 2ª série (nº. 267).
19. Despacho nº. 1051/2000, 14 de Setembro. Diário da República. 2000; 2ª série (nº. 251).
20. Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD, Instruções de Trabalho; Reembalagem e Rotulagem. 2013.
21. Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD, Instruções de Trabalho; Preparação de Medicamentos. 2013.
22. Manual de Procedimentos de Citostáticos. Descrição do procedimento. Vestuário e desinfeção. 2010.
23. Manual de procedimentos de Citostáticos do CHTMAD; Descrição do Procedimento. Recepção e Tratamento das Prescrições. 2010.
24. Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD; Processos de Actividade; Preparação e Dispensa de Citostáticos. . 2013.
25. Manual de procedimentos de Citostáticos do CHTMAD; Responsabilidades. 2010.
26. Manual de procedimentos de Citostáticos do CHTMAD; Descrição do Procedimento. Preparação de Citostáticos. 2010.
27. Manual de procedimentos de Citostáticos do CHTMAD; Descrição do Procedimento. Inutilização de Preparações. 2010.
28. Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD, Processos de Actividade; Ensaio Clínicos. 2013.
29. Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD; Instruções de Trabalho; Boas Práticas em Ensaio Clínicos. 2013.
30. Decreto-Lei nº. 102/2007 de 2 de Abril de 2007. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.

31. Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD, Processos de Actividade; Informação e Emissão de Pareceres. 2013.
32. CHTMAD: Política de Qualidade. http://www.ichtmad.min-saude.pt/qualidade_outros.html. Consultado a 14 de Outubro de 2014.
33. Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD, Missão, Visão e Política de Qualidade. 2013.

Capítulo III - Farmácia Comunitária

1. Introdução

A Farmácia Comunitária (FC) não é apenas o local onde se efectua a dispensa do medicamento, mas também onde é prestado aconselhamento de qualidade a fim de promover o uso correcto e racional do medicamento por parte dos utentes, tentando sempre minimizar os riscos inerentes à toma de fármacos. Para além da dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, na FC podem ainda ser prestados serviços, como a medição da tensão arterial ou do colesterol total, tornando a farmácia um local privilegiado para o contacto com o doente.

O estágio curricular em FC é parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e constitui uma fase essencial de toda a aprendizagem adquirida ao longo do mesmo. Este estágio permite aplicar muitos dos conhecimentos teóricos adquiridos previamente, bem como desenvolver competências que serão essenciais para o desempenho desta actividade.

O meu estágio em FC decorreu entre os dias 27 de Outubro de 2014 e 16 de Janeiro de 2015, na Farmácia Central de Vila Pouca de Aguiar. Ao longo deste período tive a oportunidade de contactar com as diversas actividades que são desenvolvidas em FC, representando esta parte do relatório o resumo dos conhecimentos adquiridos ao longo deste período.

2. Medicamentos e outros produtos de saúde

É definido como medicamento “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”[1]. Embora a actividade da farmácia se centre na dispensa do medicamento e respectivo aconselhamento, nos dias de hoje a venda de outros produtos de saúde assume uma importância crescente. Deste modo, podem encontrar-se vários produtos de saúde como os suplementos alimentares, produtos de veterinária, produtos de puericultura e dermocosmética, sendo função do farmacêutico, à semelhança do que se verifica para os medicamentos, prestar informação e aconselhamento ao utente relativo a esses produtos.

3. Sistema informático

O sistema informático é uma ferramenta fundamental para o funcionamento de todas as farmácias, sendo que este facilita todas as tarefas aqui desempenhadas, desde a recepção à dispensa ao utentes medicamentos e produtos de saúde.

O sistema informático em uso é o SIFARMA 2000 da Associação Nacional de Farmácia (ANF). Para além de permitir a gestão de *stocks* e de prazos de validade, é possível consultar fichas de utentes ou históricos de vendas. Fornece ainda suporte no momento da dispensa, visto que neste constam informações como a indicação terapêutica, posologia habitual, reacções adversas e alerta para a possível ocorrência de interacções entre os diversos fármacos dispensados.

4. Organização da farmácia

4.1 Localização e horário de funcionamento

A Farmácia Central localiza-se na Rua Comendador Silva, no centro de Vila Pouca de Aguiar. Esta farmácia encontra-se aberta todos os dias úteis das 8.30 às 19 h e todos os Sábados das 9 às 13 h. A farmácia funciona ainda num regime de turnos para os restantes períodos de forma a que a acessibilidade dos doentes à farmácia esteja sempre garantida. Desta forma, a Farmácia Central está ainda em funcionamento a cada dois dias no período compreendido entre as 19 e as 23 h e quinzenalmente aos Sábados à tarde e ao Domingo. No período nocturno (a partir das 23 h) a farmácia encontra-se também de serviço a cada dois dias, sendo um funcionário apenas chamado ao local em caso de necessidade comprovada por parte dos utentes.

4.2 Recursos humanos

A legislação prevê que todas as farmácias devam integrar obrigatoriamente na sua equipa um Director Técnico (DT) e, pelo menos, outro farmacêutico[2]. Deste modo, a Farmácia Central tem na sua equipa, para além da farmacêutica/DT, três farmacêuticos e dois TDT. O atendimento ao balcão é efectuado por todos estes elementos, sendo as restantes tarefas inerentes ao normal funcionamento da farmácia repartidas pelos vários elementos da equipa.

4.3 Instalações e equipamentos

De acordo com o anexo I da deliberação nº.2473/2007, de 28 de Novembro, a FC deve encontrar-se dividida em diversas áreas que permitam uma boa organização dos seus serviços

e simultaneamente a correcta conservação e acessibilidade aos medicamentos e produtos de saúde que nesta se encontram [3].

Área de atendimento ao público

A Farmácia Central dispõe de 4 postos de atendimento, estando cada um deles munido de computador, leitor óptico e impressora.

Enquanto aguardam pela sua vez, os utentes da Farmácia Central dispõe de uma zona de espera onde se encontra um banco, uma área de entretenimento para crianças, bem como um aparelho onde cada pessoa pode efectuar a medição do seu peso e altura. Na zona de espera encontram-se ainda todos os expositores relativos a produtos de dermocosmética, puericultura e produtos de uso veterinário, que desta forma estão acessíveis aos utentes da farmácia (anexo XIV).

Na parte interior aos postos de atendimento encontram-se expostos vários produtos e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).

Gabinetes de prestação de serviços

A farmácia dispõe de dois gabinetes onde é possível efectuar um atendimento confidencial e personalizado a cada utente. No gabinete 1 é efectuada a medição da pressão arterial, do colesterol total, da glicemia capilar e a administração de injectáveis. O gabinete 2 destina-se à realização das consultas de podologia e nutrição, sendo cada uma delas efectuada por um especialista nas respectivas áreas (anexo XV).

Área de recepção de encomendas e área de armazenamento

Na zona de recepção de encomendas está disponível um computador, ao qual está ligado um leitor óptico, que permite a leitura de todos os produtos que chegam à farmácia, a fim de serem recepcionados e passarem a integrar o *stock*.

A área de armazenamento é constituída por diversas gavetas, estando as diferentes formas farmacêuticas dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) organizadas por ordem alfabética de nome comercial do medicamento. Os MNSRM que se encontram na parte exterior ao balcão estão organizados pelo fim terapêutico ao qual se destinam.

Laboratório

Esta área destina-se à preparação de medicamentos manipulados, sendo nesta sala que se encontram todos os equipamentos, materiais e matérias-primas necessários para o efeito, estando também equipada com um sistema de extracção de fumos e lavatório (anexo XVI).

5. Informação e documentação científica

No exercício da sua actividade, o farmacêutico é um profissional de saúde que tem o dever de manter a sua formação actualizada, para assim assegurar a máxima qualidade dos serviços prestados. É ainda essencial que a farmácia esteja provida de documentação adequada, que permita o esclarecimento de qualquer dúvida que possa surgir durante o exercício da sua actividade. Para além do sistema informático supracitado que fornece informação científica sobre os diversos produtos disponíveis, a legislação actualmente em vigor prevê que cada farmácia deva ter na sua posse outras fontes de informação. Assim sendo, é obrigatória a existência de uma Farmacopeia Portuguesa (FP), um Prontuário Terapêutico actualizado e Resumos Das Características dos Medicamentos (RCMs), disponíveis *online*[2, 4]. Para além destas fontes bibliográficas, a Farmácia Central dispõe ainda do Índice Nacional Terapêutico e do Formulário Galénico Português (FGP).

Durante o meu estágio em FC tive a oportunidade de participar em formações de cariz científico, que contribuíram imenso para aumento dos meus conhecimentos. Participei numa formação sobre medicamentos de uso veterinário utilizados para na desparasitação interna e externa de animais, que se revelou particularmente útil para mim.

6. Aprovisionamento

O aprovisionamento da farmácia engloba a gestão de todas as actividades de aquisição e fornecimento dos vários produtos, a fim de garantir que estes estejam disponíveis sempre que necessários. É por isso uma área fundamental da FC visto ser o suporte de toda a actividade.

6.1 Selecção de fornecedores e critérios de aquisição

A aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde é efectuada a fornecedores previamente escolhidos pela farmácia, tendo em conta para tal uma série de factores como os preços praticados, a rapidez de entrega das encomendas (número de fornecimentos por dia) ou o tipo de produtos. Os distribuidores grossistas com os quais a Farmácia Central trabalha diariamente são a OCP Portugal, Cooprofar e Alliance HealthCare. A Cooprofar e Alliance HealthCare são os fornecedores preferenciais para MNSRM e outros produtos de saúde e a OCP é o distribuidor preferencial para todos os MSRMs. Para além destes fornecedores, há aquisições mensais efectuadas directamente aos laboratórios produtores, sendo nestes casos adquiridas grandes quantidades dos fármacos com maior rotatividade.

6.2 Pedidos de encomendas

Para cada produto disponível na farmácia está definido um *stock* mínimo e um *stock* máximo. À medida que são efectuadas vendas, o *stock* dos vários produtos vai diminuindo e sempre que este alcance o ponto de encomenda (*stock* mínimo), o sistema informático faz uma proposta de encomenda, que terá de ser analisada e validada por um funcionário da farmácia para que esta seja efectuada. É de salientar a importância da análise da proposta de encomenda gerada pelo Sifarma 2000 por parte da farmacêutica ou do TDT responsável pelas encomendas, visto que as vendas não são estáticas. Para tal, podem ser consultados gráficos onde constam as vendas efectuadas ao longo do último ano e assim é possível analisar a sazonalidade ou simplesmente a tendência de aumento ou de diminuição do consumo de determinados produtos.

Pode ainda efectuar-se uma encomenda instantânea sempre que se verifique que determinado medicamento ou produto de saúde não está disponível nesse momento na farmácia e seja necessário para venda a um cliente. Neste caso, a encomenda é efectuada ao telefone.

Uma gestão adequada dos produtos a adquirir é fundamental para o bom funcionamento da farmácia permitindo, por um lado, evitar acumulações desnecessárias em *stock* e, por outro lado, tentar evitar a ruptura de *stocks*.

6.3 Recepção de encomendas

A Farmácia Central recebe diariamente encomendas de diversos fornecedores, a fim de repor o *stock* dos produtos que vão dando saída. Desta forma, para que os novos produtos passem a integrar o *stock* da farmácia é necessário que estes sejam recepcionados.

Cada encomenda que chega à farmácia deve fazer-se acompanhar pela respectiva factura ou guia de remessa, emitidas em duplicado e onde devem constar todas as informações relativas à encomenda: farmácia à qual se destina, número e data da factura, identificação de cada produto, com indicação da quantidade pedida e enviada, o preço de venda à farmácia (PVF), e o preço de venda ao público (PVP), no caso dos medicamentos com preço impresso na cartonagem (PIC).

A recepção das encomendas é efectuada através do sistema informático Sifarma 2000, na área “Recepção de Encomendas”. No caso das encomendas efectuadas ao telefone, antes de se efectuar a sua recepção é ainda necessário criar essa mesma encomenda (na área da “Gestão de Encomendas”) e só posteriormente se procede à sua recepção. Todos os produtos que chegam à farmácia são passados pelo leitor óptico e é confirmada a sua validade, se o número de unidades enviadas corresponde ao que consta na factura, o PVF e PVP de cada produto, bem como o valor total da encomenda. Para produtos que não possuam PIC, a

margem de lucro destes é definida pela farmácia, tendo em conta o PVF e o IVA de cada produto.

De salientar que produtos que necessitam de refrigeração devem ser recepcionados em primeiro lugar e matérias-primas devem fazer-se acompanhar do respectivo boletim de análises.

A recepção de encomendas foi a primeira tarefa a ser-me atribuída ao iniciar o estágio em FC. Ao longo das primeiras semanas recepcionei encomendas diariamente, sendo que esta tarefa contribuiu não só para aprender a efectuar a recepção propriamente dita, mas proporcionou também um primeiro contacto com os fármacos que todos os dias chegavam à farmácia. Desta forma, fui ficando a conhecer os nomes comerciais dos medicamentos, bem como de outros produtos disponíveis na farmácia (dermocosmética, medicamentos de uso veterinário, produtos de puericultura...).

6.4 Armazenamento

Após recepção das encomendas, os produtos devem ser armazenados de forma a manter a sua estabilidade e correcta conservação [4], seguindo sempre a organização estabelecida pela farmácia. Deste modo, os MSRM estão agrupados por forma farmacêutica, sendo que dentro de cada grupo estes se encontram ordenados por ordem alfabética de nome comercial, à excepção dos medicamentos termolábeis cujo armazenamento se efectua no frigorífico e dos estupefacientes/psicotrónicos, que se armazenam em gaveta própria. Os princípios FIFO e FEFO devem ser respeitados aquando da colocação de cada fármaco no respectivo lugar, de forma a que produtos com validades mais curtas e há mais tempo na farmácia sejam vendidos primeiro.

No que diz respeito às condições de armazenamento, semanalmente é efectuado o levantamento dos registos da temperatura e humidade das várias secções da farmácia através dos *softwares* informáticos *G-Log* e *HWL*, que se encontram ligados às várias sondas. A informação recolhida é analisada para verificar se os valores da temperatura e humidade dos vários locais não ultrapassaram os limites permitidos (frigorífico: 2-8°C, zona de armazenamento: 25°C e humidade: 60%). Posteriormente é impresso um registo desta informação que fica arquivado em dossier próprio.

Ao longo do meu estágio procedi ao armazenamento de medicamentos e outro tipo de produtos de saúde imensas vezes. Esta tarefa contribuiu para que, posteriormente, quando iniciei o atendimento, tivesse já uma noção de onde poderia encontrar cada produto e desta forma pude executar atendimentos mais céleres.

6.5 Devoluções

Sempre que tal seja necessário, é possível efectuar devoluções de produtos ao respectivo fornecedor. Por exemplo, sempre que sejam enviados produtos à farmácia sem esta os ter encomendado, quando o seu prazo de validade esteja perto de expirar ou quando a farmácia tenha encomendado o produto por engano.

A devolução é efectuada através do Sifarma 2000, em “Gestão de Devoluções”, sendo necessário inserir algumas informações, tais como: o produto a devolver, o seu preço ou o motivo da devolução. Depois de finalizado o preenchimento de todos os campos necessários, é emitida uma nota de devolução que é impressa em triplicado. O original e duplicado, depois de carimbados e assinados, são enviados ao fornecedor juntamente com o produto e o triplicado permanece em arquivo na farmácia. Posteriormente, a devolução pode ou não ser aceite pelo fornecedor. No caso de ser aceite é emitida uma nota de crédito à farmácia e no caso de ser rejeitada o produto é devolvido à farmácia.

Na Farmácia Central a devolução de produtos está a cargo da DT, que por diversas vezes me demonstrou o procedimento da devolução de produtos.

6.6 Prazos de validade

O controlo dos prazos de validade é fundamental, visto que a existência de produtos que se encontram perto de expirar ou fora do prazo de validade representa um risco quer para o utente, quer para a farmácia. No caso de a cedência de um produto nessas condições efectivar, o doente pode experienciar efeitos adversos; no caso da farmácia, a presença deste tipo de produtos é desvantajosa, pois uma vez que não podem ser vendidos o seu retorno financeiro também não é obtido.

Para prevenir que estas situações aconteçam, mensalmente é impressa uma listagem de todos os medicamentos e produtos de saúde cuja validade expira nos dois meses seguintes. Assim, os medicamentos identificados como estando em risco de expirar são devolvidos ao fornecedor.

6.7 Gestão de stocks

Uma boa gestão de *stocks* é essencial para que a farmácia funcione da melhor forma. Através do SIFARMA 2000 são definidos *stocks* mínimos e máximos para cada produto. É essencial que esses *stocks* mínimos e máximos sejam revistos periodicamente para que, caso se verifiquem alterações na saída de produtos, os valores predefinidos do *stock* sejam alterados e adaptados à nova realidade. Assim, pretende-se evitar a acumulação desnecessária de produtos com baixa rotação e, por outro lado, evitar falhas de produtos com bastante saída.

Há ainda a salientar a sazonalidade na venda de determinado tipo de produtos e que, nestes casos, é necessário que haja uma gestão de *stocks* cuidada, a fim de que estes estejam presentes em maiores quantidades na época do ano em que as vendas são superiores.

6.7.1 Inventário

Durante o estágio na Farmácia Central tive a ainda a oportunidade de participar num inventário de todas as existências da farmácia. Esta acção contribuiu para a correcção de algumas discrepâncias que foram surgindo entre o *stock* informático e físico.

7. Dispensa de medicamentos

Segundo o Manual das Boas Práticas Farmacêuticas para Farmácia Comunitária, a cedência de medicamentos define-se como “o acto 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 correcto uso dos medicamentos. Na cedência de medicamentos o farmacêutico avalia a medicação dispensada, com o objectivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos (PRM), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação” [4]. Deste modo, o farmacêutico desempenha um papel-chave não só no acto da cedência propriamente dita, como no aconselhamento adequado que a cedência deve acompanhar.

7.1 MSRM

São medicamentos sujeitos a receita médica aqueles que preenham uma das seguintes condições:

- Possam constituir, directa ou indirectamente, um risco, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Sejam com frequência utilizados em quantidade considerável para fins diferentes daquele a que se destinam, se daí puder resultar qualquer risco, directo ou indirecto, para a saúde;
- Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja actividade e ou efeitos secundários seja indispensável aprofundar;
- Sejam prescritos pelo médico para serem administrados por via parentérica[5].

Deste modo, os MSRM carecem de controlo mais apertado e por esse motivo não podem ser dispensados sem que para tal tenham sido prescritos por um profissional devidamente habilitado.

7.1.1 Prescrição médica

A prescrição médica é essencial para a dispensa de MSRM. Actualmente, a prescrição tem de ser elaborada electronicamente, salvo nas situações excepcionais devidamente previstas na lei: falência do sistema informático; inadaptação do prescriptor; prescrição ao domicílio ou máximo de 40 receitas por mês [6].

Cada prescrição contém uma série de campos cujo preenchimento é obrigatório, de modo a que o doente, o médico prescriptor, local de prescrição, subsistema de participação e fármacos prescritos estejam devidamente identificados. Cada prescrição faz-se acompanhar de um guia de tratamento, que deve ser sempre entregue ao doente final. Neste guia constam informações relativas aos fármacos prescritos (dosagem, posologia ou duração do tratamento - anexo XVII).

De acordo com a legislação actualmente em vigor, a prescrição deve de ser efectuada por DCI de substância activa e nesta tem de constar a forma farmacêutica, dosagem, apresentação e posologia. Constituem excepção à prescrição por DCI os casos em que não haja medicamento similar ao prescrito ou quando o prescriptor, mediante justificação, opte por determinada marca/laboratório específico (excepções a, b e c) [7].

Cada receita médica pode conter até um máximo de quatro medicamentos distintos e de duas embalagens de cada um deles, exceptuando-se psicotrópicos e medicamentos cuja embalagem contenha apenas uma unidade [1].

Avaliação da prescrição médica

Nos inúmeros atendimentos que executei ao longo do estágio, dispensei maioritariamente MSRM.

O primeiro passo aquando da recepção de uma prescrição consiste na verificação da sua autenticidade, sendo necessário para tal verificar todos os parâmetros que uma prescrição deve englobar. Deste modo, é necessário verificar a existência do número da receita, identificação do utente, do respectivo regime de participação, identificação e assinatura do médico, local de prescrição, informações relativas aos fármacos a dispensar e prazo de validade da prescrição. Sempre que todos os parâmetros estejam conformes, deve prosseguir-se com uma avaliação da adequação da medicação prescrita ao utente ao qual se destina e à patologia em questão. Para tal, deve estabelecer-se um diálogo com o utente a fim de conhecer melhor a situação e pode ainda recorrer-se à informação disponível no Sifarma 2000, bem como a outras fontes bibliográficas para esclarecer possíveis dúvidas. Caso exista alguma dúvida relativa à prescrição, deve ser contactado o prescriptor de forma a esclarecê-la.

Dispensa

No acto da dispensa o utente pode exercer o direito de opção em relação medicamento que adquire, isto é, pode optar entre os vários laboratórios disponíveis, desde que a forma farmacêutica, a apresentação e a dosagem sejam as referidas na prescrição. Neste caso, o utente deve ser devidamente informado para que possa optar, sendo de salientar que a farmácia deve ter sempre disponíveis três de entre os cinco fármacos mais baratos dentro do mesmo grupo homogéneo.

No caso de o medicamento pretendido não existir na farmácia o utente deve ser questionado se pretende que este seja encomendado e volta mais tarde para o buscar ou se pretende procurar outra farmácia onde eventualmente possa adquiri-lo de imediato. Caso pretenda esperar que o medicamento chegue à farmácia, pode ainda optar entre pagar de imediato e desta forma a venda fica concluída, necessitando apenas de levantar o medicamento quando este chegar à farmácia, ou pode optar por efectuar a compra mais tarde. No caso em que a prescrição que contém o fármaco em falta se faça acompanhar de outros que o doente necessite adquirir, pode ser efectuada uma venda suspensa. Esta venda permite que o utente apenas pague os fármacos que levou naquele momento e só posteriormente, quando levantar a medicação em falta, efectua o pagamento dessa mesma medicação. Neste caso, o verso da receita só é impresso quando a venda for efectivamente concluída.

Ao longo do tempo em que fiz atendimento tive a oportunidade de efectuar encomendas ao telefone de vários produtos que necessitava, bem como de contactar com os vários tipos de vendas que o Sifarma 2000 permite. Pude ainda presenciar a importância de fornecer informação completa e correcta ao utente no acto da dispensa. É fundamental que a comunicação oral seja o mais clara e esclarecedora possível, permitindo que a toma dos fármacos seja efectuada da forma mais correcta. Prestei informações acerca da dosagem, posologia, via de administração e esclareci algumas dúvidas que iam surgindo aos utentes.

Ao longo da terceira semana de estágio tive a oportunidade de iniciar o contacto com os utentes através do atendimento ao balcão. Comecei por assistir a alguns atendimentos efectuados pelos farmacêuticos da Farmácia Central, os quais me foram ensinando os passos da dispensa de medicamentos bem como a prestação do devido aconselhamento. Ainda durante esta semana tive a oportunidade de efectuar alguns atendimentos e, nas semanas seguintes, o tempo de contacto com os utentes foi aumentado gradualmente à medida que fui aprendendo a realizar os vários tipos de atendimentos, recorrendo à ajuda dos restantes elementos da equipa da Farmácia Central, sempre que necessitei.

Regimes de participação

O custo da maior parte dos MSRM não é suportado na sua totalidade pelo utente. Existem organismos responsáveis pelo pagamento de uma parte (ou da totalidade) da medicação,

sendo necessário fornecer essa mesma informação ao sistema informático no decorrer da venda (no item “Planos”).

A maioria das receitas que aviei durante o meu estágio em FC eram compartilhadas pelo SNS, sendo necessário imprimir no verso da receita os medicamentos dispensados, com respectivo código e valores pagos pelo utente/valor da participação. No caso de prescrições médicas que se destinem a reformados, estas contêm um “R”, que dá essa mesma indicação a quem está a efectuar a dispensa; doentes que sofram de patologias como doença de Crohn ou Alzheimer têm participação distinta nos fármacos que se destinem ao controlo dessa mesma doença; no caso de bancários ou trabalhadores da EDP, para além da percentagem suportada pelo SNS, têm entidades próprias (SAMS e Saavida, respectivamente) que efectuem uma contribuição adicional. Nestes casos, para além da receita original que é enviada para o SNS, é necessária uma fotocópia do cartão do beneficiário e da receita, sendo impressas as mesmas informações que na receita original, no seu verso, para posteriormente serem enviadas para os organismos aos quais se destinam.

7.1.2 Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Ao longo de todo o circuito do medicamento, estupefacientes e psicotrópicos estão sujeitos a legislação específica e mais restrita do que os demais fármacos. O facto de estas substâncias poderem ser utilizadas ilicitamente para fins não terapêuticos e apresentarem potencial de abuso leva a um controlo adicional, de forma a garantir que a sua utilização se restringe às patologias às quais realmente se destinam.

Ao nível da recepção de medicamentos em FC, estupefacientes e psicotrópicos distinguem-se dos restantes pelo facto de, juntamente com a factura de cada encomenda, virem os comprovativos de requisição destes fármacos, em duplicado e em folha à parte. Ambos devem ser assinados e carimbados pela farmacêutica designada para tal, ficando o original arquivado na farmácia por um período de 3 anos e sendo o duplicado devolvido ao fornecedor no final de cada mês [8, 9].

Ao nível das prescrições médicas também se encontram diferenças: cada prescrição pode conter apenas um medicamento e sempre que estas prescrições sejam manuais, deve ser tirada uma fotocópia a ser enviada ao INFARMED para que assim a rastreabilidade destas esteja sempre garantida.

Aquando da dispensa destes fármacos, é necessário o preenchimento de diversas informações relativas ao utente e ao adquirente do fármaco.

No final da venda, é emitido um talão de venda de psicotrópico, que deve ser anexado a uma cópia da receita, permanecendo ambos os documentos em arquivo na farmácia por um período 3 anos. A receita original é enviada para o respectivo órgão participante.

Mensalmente, é emitida uma listagem de todos os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos vendidos na farmácia que é depois enviada ao INFARMED. A cada 3 meses é

enviada igualmente ao INFARMED uma listagem de todos os estupefacientes e psicotrópicos adquiridos pela farmácia nesse período.

7.2 MNSRM

Para além dos MSRM, na farmácia podem ainda ser adquiridos imensos fármacos sem que para tal seja necessária uma prescrição médica. Estes fármacos estão devidamente identificados pelo Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto, com as alterações que lhe foram introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 238/2007, de 19 de Junho. Embora não requeiram receita médica para poderem ser adquiridos, estes fármacos não dispensam a atenção do farmacêutico aquando da sua dispensa, bem como uma avaliação da situação para verificar se o fármaco em causa é realmente necessário.

7.2.1 Automedicação

A FC está a tornar-se cada vez mais o primeiro local onde os utentes se dirigem quando surge algum problema de saúde e é neste contexto que a automedicação assume cada vez maior importância. A automedicação consiste na “utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde” [10]. Esta pode ser efectuada com ou sem indicação farmacêutica.

As situações passíveis de automedicação são definidas pela legislação [10], sendo de salientar que todas elas devem apresentar um quadro sintomático ligeiro e de curta duração. Deste modo, é necessária uma avaliação o mais completa possível da situação de saúde do doente (sintomas e qual a sua duração, outra medicação), para que possa ser feito um aconselhamento o mais adequado possível. Nos casos em que o quadro geral apresentado pelo utente seja de resolução passível com MNSRM, o farmacêutico deve fornecer todas as informações relativas aos fármacos a dispensar, nomeadamente dose, posologia, modo de administração e duração do tratamento. Sempre que a gravidade da situação assim o exija, o doente deve ser referenciado para o médico.

Ao longo do meu estágio dispensei, em várias situações, fármacos sem receita médica, tendo prestado aconselhamento sobre os fármacos em questão. No entanto, a dispensa de fármacos sem receita médica não se restringiu às situações em que o utente expunha os sintomas e se tentava aconselhar junto dos farmacêuticos: alguns utentes dirigiam-se à farmácia já com o objectivo de adquirir determinado fármaco e não procurando assim aconselhamento por parte dos profissionais. Estes casos constituem a automedicação sem indicação farmacêutica. Embora nestas situações o utente tivesse já uma ideia fixa do produto que pretendia adquirir, tentei sempre perceber qual a situação em questão, a pessoa a quem se dirigia a medicação, de forma a avaliar a real necessidade do fármaco em questão.

7.3 Outros produtos de saúde

Para além de medicamentos de uso humano, na farmácia está ainda disponível uma vasta gama de produtos que não se enquadra neste grupo. As vendas alargam-se a produtos de dermocosmética, puericultura, produtos dietéticos, homeopáticos, medicamentos de uso veterinário entre outros. É necessário que o farmacêutico, para além dos seus conhecimentos sobre medicamentos, englobe na sua bagagem conhecimentos relativos a estes produtos que podem também ser encontrados na farmácia. Foi neste sentido que durante o meu estágio me foram dados a conhecer estes produtos. Antes de iniciar o atendimento ao balcão, foi-me dada uma pequena palestra onde fui elucidada, de uma forma geral, sobre os produtos de saúde disponíveis na Farmácia Central, qual a sua utilização e algumas noções gerais de aconselhamento. Ao longo do estágio fui ainda dedicando algum do meu tempo a analisar cada um destes produtos em particular, de forma a ficar a conhecer melhor a indicação de cada um deles e o seu modo de utilização, para que assim pudesse prestar o melhor aconselhamento possível durante as vendas.

Produtos de higiene corporal e dermocosmética

Define-se como produto cosmético “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano (...) ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspecto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”[11].

Dentro desta área, a farmácia tem disponíveis produtos de podologia, de dermatologia, protectores solares, produtos capilares (como aqueles que se destinam ao tratamento da queda do cabelo ou à caspa), entre outros.

Este tipo de produtos são procurados maioritariamente sem qualquer tipo de prescrição médica, pelo que se deve procurar sempre questionar o utente sobre o tipo de problema que o está a afectar a fim de aconselhar o produto mais adequado.

Na Farmácia Central dispensei por diversas vezes este tipo de produtos, tendo inicialmente necessidade de recorrer à ajuda dos restantes elementos da equipa para poder efectuar um aconselhamento e dispensa mais adequados.

Puericultura

A área da puericultura integra todos os produtos que se destinam aos cuidados do bebé. Na Farmácia Central estão disponíveis diversos produtos desta área, desde os mais diversos cremes corporais para o bebé até material como biberons e chupetas. Ao longo do estágio fui analisando cada um dos produtos disponíveis na farmácia para assim saber diferenciar cada

um deles e poder indicar correctamente o mais adequado à idade e às necessidades de cada bebé.

Medicamentos de uso veterinário

Define-se medicamento veterinário como sendo “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”[12].

Na farmácia Central, a maioria dos medicamentos de uso veterinário que dispensei destinavam-se a serem administrados a animais domésticos como cães e gatos, nomeadamente desparasitantes internos e externos. É de salientar que o ajuste da dose a administrar é feito de acordo com o peso do animal, pelo que este devia ser sempre questionado ao utente.

Produtos dietéticos

Este tipo de produtos pode destina-se a pessoas, que por algum motivo, necessitem de realizar um complemento à sua alimentação, para que as suas necessidades diárias sejam suprimidas, ou podem destinar-se a lactentes, tendo este tipo de produtos maior expressão do que os anteriores. É de salientar que dentro desta gama existem vários tipos de leites, adequados às necessidades de cada criança. Assim, podem encontrar-se leites hipoalergénicos, anti-regurgitantes, anti-obstipantes ou leite sem lactose.

Fitoterapia e suplementos nutricionais

Estão disponíveis na farmácia diversos produtos naturais, como chás de imensas plantas. De um modo geral, a comunidade tem a ideia que este tipo de produtos é inofensivo precisamente pelo facto de serem naturais. É função do farmacêutico desmistificar este conceito e tentar perceber se os produtos dispensados poderão interferir com alguma terapêutica medicamentosa já instituída.

Estão ainda disponíveis diversos suplementos alimentares que se destinam a complementar as necessidades de cada indivíduo, havendo por isso, para cada marca comercial, uma vasta oferta de produtos, prendendo-se a escolha de cada um deles com a idade e necessidades diárias de cada um. Durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir a uma palestra da Viterra®, onde fui esclarecida sobre as propriedades de cada produto de toda a gama e qual a população a que se destina cada um.

Dispositivos médicos

É designado por dispositivo médico “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo (...) destinado a ser utilizado em seres humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença, lesão ou deficiência; para estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico ou para controlo da concepção”[13].

Entre os diversos dispositivos médicos disponíveis na farmácia podem encontrar-se testes de gravidez, lancetas para diabéticos, ou meias de compressão elásticas.

Medicamentos homeopáticos

A homeopatia é uma abordagem terapêutica que ainda não se encontra muito difundida pela população em geral, mas que está nos dias de hoje a ganhar importância. Caracteriza-se por ser uma abordagem terapêutica para prevenção ou tratamento de determinada patologia onde os princípios activos administrados se encontram em doses extremamente baixas. Ao longo do estágio tive a oportunidade de contactar com o Oscillococcinum[®], sendo utilizado na prevenção e tratamento de estados gripais.

8. Serviços

Para além da dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, nos dias de hoje as farmácias dispõem também de outro tipo de serviços: é possível monitorizar parâmetros como a tensão arterial (TA) ou a glicemia capilar, diminuindo o desconforto relacionado com deslocações adicionais a outros espaços de saúde. Deste modo, a Farmácia Central dispõe de instalações adequadas à prestação destes serviços para que possam ser executados com a privacidade que lhes é requerida.

Medição da TA

Sendo a hipertensão arterial uma das “doenças do século XXI”, o papel do farmacêutico não deve limitar-se à dispensa da medicação, mas também ao correcto aconselhamento sobre estilos de vida saudáveis. Para que o acompanhamento desta patologia seja o mais completo possível, é necessário que os doentes efectuem medições da sua TA com alguma frequência para que se possa verificar a efectividade, ou falta dela, das medidas farmacológicas e não farmacológicas implementadas. Assim, a medição da TA na farmácia permite ao farmacêutico acompanhar a evolução do estado de saúde de cada doente, ao mesmo tempo que tem uma oportunidade para ressaltar a importância da toma adequada da medicação e da implementação de estilos de vida saudáveis.

Durante o meu estágio pude efectuar imensas vezes a medição da TA dos doentes que se dirigiam à farmácia. É de salientar que antes desta medição questionava os utentes se fumaram, ingeriram café ou bebidas alcoólicas nos 30 minutos antecedentes à medição. Posteriormente a esta, e de tendo em conta os valores obtidos, cada utente deveria ser relembrado de todos os cuidados a ter no dia-a-dia ou aconselhar uma ida ao médico.

Medição da glicemia capilar

Paralelamente ao que se verifica para a hipertensão arterial, também a *Diabetes mellitus* é uma patologia que afecta imensas pessoas, principalmente a *Diabetes mellitus* de tipo 2. Deste modo, para além da toma adequada dos antidiabéticos orais, os estilos de vida assumem uma importância crucial no controlo da patologia, pelo que o papel do farmacêutico é alertar a população neste sentido.

A medição da glicemia capilar permite determinar os valores de glicose no sangue, sendo esta uma forma de monitorizar a doença ou mesmo de detectar casos em que o diagnóstico ainda não tenha sido feito.

Ao longo do estágio medi por inúmeras vezes a glicemia capilar de doentes que recorriam à farmácia. Antes de efectuar a medição questionei os utentes no sentido de saber se estes se encontravam em jejum. Quando obtido o resultado prestei o aconselhamento adequado aos valores obtidos.

Colesterol total

Juntamente com a hipertensão arterial e *Diabetes mellitus*, as deslipidémias são uma das patologias mais comuns no século XXI.

A determinação do colesterol total permite a monitorização desta doença, pelo que este é também um serviço bastante requisitado na Farmácia Central. O procedimento é semelhante ao efectuado para a medição da glicemia capilar, diferindo apenas o aparelho e tiras utilizados.

Nas várias vezes que executei esta medição, ressalvei sempre a importância da prática de estilos de vida saudáveis para o controlo da doença. Os utentes devem também ser questionados acerca da presença de outros factores de risco cardiovasculares visto que, nestes casos, é objectivo terapêutico atingir valores de referência para o colesterol total mais baixos [14] .

Medição de peso e altura

A medição destes parâmetros pode ser efectuada num aparelho que se encontra ao dispor de todos aqueles que entrem na Farmácia Central. Para além da medição de peso e altura, é ainda possível determinar o Índice de Massa Corporal (IMC).

Serviços adicionais

A Farmácia Central dispõe ainda, para além dos serviços anteriormente citados, de consultas de nutrição e podologia, sendo cada uma delas efectuada por uma profissional. Nestas consultas os doentes podem obter aconselhamento e seguimento por parte destes profissionais.

9. Preparação de medicamentos

Embora a maior parte dos fármacos dispensados em FC estejam já preparados e acondicionados na embalagem final, há ainda uma pequena parte cuja preparação é efectuada na farmácia de oficina. Constituem este grupo os medicamentos manipulados e as preparações extemporâneas.

9.1 Medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado (MM) é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares”[15]. Define-se como fórmula magistral “qualquer medicamento manipulado preparado segundo receita que especifica o doente a quem o medicamento se destina” e preparado oficial como “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário”[1].

Todos os manipulados preparados na farmácia devem respeitar as Boas Práticas da Preparação de MM[16], para que a qualidade do produto final seja a desejada. Para além do cumprimento das boas práticas, também a qualidade das matérias-primas utilizadas contribui para a qualidade do produto final: estas devem respeitar os requisitos que constam na farmacopeia onde estão inscritas, o que pode ser verificado através da análise do boletim de análises.

Sempre que a preparação de MM se efectue segundo prescrição médica, deve iniciar-se pela interpretação dessa mesma prescrição. Segue-se o preenchimento de uma ficha de preparação onde constam diversas informações como a designação do medicamento, quantidade preparada, lote do medicamento preparado, quantidade pesada de cada matéria-prima utilizada, procedimento, entre outros (anexo XVIII). Aquando da preparação é também necessário proceder ao preenchimento do “Registo de movimentos de matérias-primas” (anexo XIX).

Antes de iniciar a preparação dos MM, é necessário verificar se todo o material a utilizar está disponível e devidamente limpo. Depois de concluída a preparação deve proceder-se à análise das características organolépticas dos MM obtidos, a fim de verificar a qualidade do produto.

Sempre que este esteja conforme, deve ser acondicionado em recipiente adequado e devidamente rotulado.

No final é necessário proceder ao cálculo do preço do MM. São factores a ter em conta para o cálculo deste preço: as matérias-primas utilizadas, a embalagem para acondicionamento do produto final, e o factor F.

Embora a preparação de MM não seja muito frequente na Farmácia Central, tive ainda oportunidade durante o estágio de observar algumas preparações efectuadas.

9.2 Preparações extemporâneas

Ao longo do estágio efectuei por diversas vezes a reconstituição de fármacos cuja estabilidade em solução não é muito elevada. Por esse mesmo motivo, são fornecidos pela indústria farmacêutica na forma de pó e são reconstituídos na farmácia no momento da dispensa. Nestes casos, é imprescindível que sejam prestados aconselhamentos no momento da dispensa, relativos à sua correcta utilização e conservação.

10. Processamento de receituário e facturação de entidades participadoras

Todas as prescrições aviadas que são participadas por determinada entidade devem estar devidamente identificadas por organismo, em lotes de 30 receitas, sendo a cada uma delas atribuído um número de ordem dentro do respectivo lote. O Sifarma 2000 emite um documento de facturação a ser impresso no verso da receita. Neste documento constam diversas informações, como o número da receita, a identificação da farmácia, da DT, o código do organismo responsável pela participação, lote e diversas informações relativas ao medicamento dispensado (incluindo o montante a ser pago pelo utente e o montante a cargo do organismo participante).

10.1 Separação e conferência de receituário

O montante de cada receita a ser suportado pelos diversos organismos é pago directamente à farmácia pela Associação Nacional de Farmácias (ANF), pelo que é necessário organizar as receitas para que sejam enviadas para o local correcto. Assim, estas são separadas por entidade participante, organizadas por lote e número de receita dentro de cada lote, para posteriormente serem conferidas. Durante a conferência do receituário são analisados os fármacos dispensados (se estes correspondem aos prescritos), a validade da receita, assinatura do médico e organismo de participação. Sempre que seja detectado um erro,

este deve ser corrigido pela farmácia, caso haja possibilidade para tal ou deve ser contactado o utente ou médico prescritor para solucionar o problema.

Quando a conferência de um lote está concluída, são impressos os verbetes de identificação que, depois de carimbados, devem ser anexados ao respectivo lote. Em cada verbete constam informações como o número do lote correspondente, o número de cada receita, o valor pago pelo utente e o valor suportado pelo organismo que comparticipa. O valor de cada receita é ainda conferido antes do fecho de cada lote. No final de cada mês, os lotes cuja comparticipação é efectuada pelo SNS são enviados para o centro nacional de conferências que se localiza na Maia e os restantes são enviados directamente para a ANF, para que seja efectuada o reembolso à farmácia.

Durante o estágio efectuei por inúmeras vezes a separação de receituário por organismos de comparticipação. Pude observar a conferência de receituário efectuada pela farmacêutica designada para tal, que por diversas vezes me demonstrou os erros mais frequentemente encontrados em receitas e procedeu à sua correcção.

11. Conclusão

Actualmente, as farmácias têm uma posição de destaque perante a sociedade sendo encaradas como o primeiro local a recorrer sempre que surge algum problema de saúde. Deste modo, é essencial que o farmacêutico possua sólidos conhecimentos de diversas áreas para que, sempre que lhe seja colocada uma questão, saiba dar uma resposta concisa e esclarecedora.

O estágio que realizei em FC revelou-se extremamente útil para a minha formação, pois permitiu adquirir novos conhecimentos e consolidar aqueles que foram adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Este estágio permitiu também desenvolver competências no âmbito do relacionamento farmacêutico/utente que, a meu ver, são essenciais e tão importantes quanto o conhecimento teórico para o exercício da profissão.

12. Referências

1. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto de 2006. Estatuto do Medicamento. Diário da república. .
2. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
3. Deliberação n.º 2473/2007, de 28 de Novembro de 2007. Diário da república. 2ª Série (nº 247).
4. Farmacêuticos, O.d., Boas Práticas Farmacêuticas para Farmácia Comunitária. 3ª Edição ed. 1999.
5. Decreto-Lei n.º 209/94, de 6 de Agosto de 1994. Classificação de medicamentos quanto à dispensa ao público. Legislação farmacêutica Compilada. INFARMED.
6. Portaria n.º 198/2011, de 18 de Maio de 2011. Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição eletrónica de medicamentos. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
7. Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de Maio de 2012. Diário da república. 1.ª série (nº 92).
8. Decreto Regulamentar n.º 61/94 de 12 de Outubro de 1994 (Regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro) Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
9. Decreto Regulamentar n.º 28/2009, de 12 de Outubro de 2009. Diário da República. 1.ª série (nº 197).
10. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho de 2007. Lista das situações de automedicação. Legislação farmacêutica compilada. INFARMED.
11. INFARMED, Produtos cosméticos:
<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS>. Consultado a 20 de Dezembro de 2014.
12. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro de 2009. Diário da República. 1.ª série (nº. 209).
13. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho de 2009. legislação farmaceutica compilada. INFARMED.
14. Norma da Direcção Geral e Saúde: abordagem terapêutica das deslipidémias. . 2013.
15. INFARMED: Medicamento manipulados.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/INSPECCAO/MEDICAMENTOS_MANIPULADOS/MANIPULADOS. Consultado a 20 de Dezembro de 2014.
16. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho de 2004. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Legislação farmacêutica copmpilada. INFARMED.

Anexos

Anexo I: Preparação de soluções

a) Meios de cultura

- **DMEM-C/ DMEM-I- high glucose - (D5648; Sigma Aldrich, Inc.):**

O meio de cultura DMEM-C difere do DMEM-I pelo facto de o primeiro conter 10 % de FBS, que fornece ao meio diversos elementos essenciais ao crescimento das células, ajudando a suprimir as suas necessidades metabólicas. Contudo, os meios de cultura completos que contêm FBS tornam-se menos reprodutíveis, pois o FBS tem diversos elementos não quantificados cujas quantidades podem diferir entre lotes.

Preparação de DMEM - I:

Para a preparação do meio de cultura DMEM-I utilizou-se água ultrapura destilada e desionizada (H₂O milliQ). Dissolveu-se o conteúdo do frasco de meio de cultura em cerca de 900 mL de H₂O, sob agitação. Adicionaram-se 2,5 g de bicarbonato de sódio à solução anteriormente obtida e dissolveu-se. Ajustou-se o pH para 7,4 e perfez-se o volume até 1 L. Posteriormente, filtrou-se a solução em condições de esterilidade com um filtro de 0,22 µm e armazenou-se o meio a 4 °C.

- **RPMI-C / RPMI-I (R6504; Sigma Aldrich, Inc.):**

À semelhança dos meios de cultura DMEM-C e DMEM-I, também o RPMI-C difere do incompleto (RPMI-I) pelo facto de o primeiro conter 10 % de FBS.

Preparação de RPMI - I:

A preparação dos meios de cultura RPMI-C e RPMI-I foi semelhante ao acima descrito para o DMEM - I e DMEM - C.

- **Soro Fetal Bovino (FBS) (F7524; Sigma Aldrich, Inc.):**

Antes de ser adicionado aos meios de cultura completos o FBS foi inactivado por calor, tendo, para tal, sido colocado durante 30 min a 56°C. Posteriormente, foi alíquotado e congelado a -20°C.

- **Mistura de Antibióticos e Antimicótico(A5955;Sigma Aldrich, Inc.):**

Foram adicionados 100 U/mL da mistura comercial de antibióticos e antimicótico aos meios de cultura, completos e incompletos.

- **MTT (M2128; Sigma Aldrich, Inc.):**

O MTT foi dissolvido em PBS a uma concentração de 0,5 mg/mL, para ser usado nos ensaios de citotoxicidade. Por ser um reagente fotosensível, o seu armazenamento e manuseamento foi sempre feito ao abrigo da luz.

- **40 mM de ácido clorídrico em isopropanol:**

Esta solução foi utilizada para dissolver os cristais de formazano formados no decorrer dos ensaios de MTT. Para preparar 100 ml de solução, num balão volumétrico de 100 ML adicionaram-se 4 mL de ácido clorídrico 1M, o volume foi aferido com isopropanol.

b) Soluções para incubação dos compostos com as células

- **Amitriptilina 10 mM (Solução *stock*):**

Pesaram-se 5,6 mg de amitriptilina, numa balança analítica, os quais foram dissolvidos em 2 mL de DMSO.

Amitriptilina - soluções de trabalho para incubação com as células:

- **Solução de 300 μ M**

Esta solução foi preparada por diluição prévia a partir da solução de concentração 10 mM de amitriptilina. Assim foram retirados 240 μ L da solução de concentração 10 mM, perfez-se até um volume final de 8 mL com meio de cultura apropriado incompleto (DMEM - I ou RPMI - I, consoante se tratasse de células HepG2 ou Caco2, respectivamente).

- Solução de 200 μ M:

Esta solução foi preparada por diluição prévia a partir da solução de concentração 300 μ M de amitriptilina. Retiraram-se 4mL da solução de concentração 300 μ M e fez-se até um volume final de 6 mL com meio de cultura apropriado incompleto.

- Solução de 100 μ M:

Esta solução foi preparada por diluição prévia a partir da solução de concentração 200 μ M de amitriptilina.

Retiraram-se 3mL da solução de concentração 200 μ M e fez-se até o volume final de 6mL com meio de cultura apropriado incompleto.

- Solução de 10 μ M:

-

Esta solução foi preparada por diluição prévia a partir da solução de concentração 100 μ M de amitriptilina. Retiraram-se 600 μ L da solução de concentração 100 μ M e fez-se até o volume final de 6mL com meio de cultura apropriado incompleto.

- Solução de 1 μ M:

Esta solução foi preparada por diluição prévia a partir da solução de concentração 10 μ M de amitriptilina. Retiraram-se 500 μ L da solução de concentração 10 μ M e fez-se até o volume final de 5 mL com meio de cultura apropriado incompleto.

- **Extracto de Hiperício 10 mM (solução *stock*):**

O extracto hidroalcoólico de *H. Perforatum* foi preparado pela suspensão deste em 5% de DMSO e 0,1% de ácido clorídrico; seguidamente a mistura foi aquecida e sonicada durante 3 h a 40°C. A suspensão foi então filtrada e o filtrado foi armazenado a 4°C para posterior utilização.

Extracto de hiperício - soluções para incubação com as células:

- Solução de 10 μ M:

Retiraram-se 8 μ L da solução *stock* de 10 mM e fez-se até o volume final de 8mL com meio de cultura apropriado incompleto.

- Solução de 1 μ M:

Esta solução foi preparada por diluição prévia a partir da solução de concentração 10 μ M de extracto. Retiraram-se 600 μ L da solução de concentração 10 μ M e fez-se até o volume final de 6 mL com meio de cultura apropriado incompleto.

Amitriptilina + Extracto de Hipericão - soluções para incubação com as células:

- Solução de 10 μ M Amitriptilina e 10 μ M Extracto de hipericão:

Retiraram-se 8 μ L da solução *stock* de amitriptilina (10 mM) e 8 μ L da solução *stock* de extracto de hipericão (10 mM) e fez-se com meio de cultura apropriado incompleto até o volume final de 8 mL.

- Solução de 1 μ M Amitriptilina e 1 μ M Extracto de hipericão:

Esta solução foi preparada por diluição prévia (diluição de 1:10) a partir da solução anterior:

Retiraram-se 600 μ L da solução contendo 10 μ M de Amitriptilina e 10 μ M de Extracto de hipericão. O volume foi aferido com meio de cultura apropriado incompleto até o volume final de 6 mL.

Anexo II: *Abstract* do posterapresentado nas “II Jornadas Ibéricas de Toxicologia”

Evaluation of Amitriptyline and *Hypericum perforatum* Cytotoxicity in Intestinal Epithelium and Liver Cell Lines

Authors: Ana Costa¹, Ana Martinho¹

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

Abstract

Depression is, currently, one of the most frequent pathologies worldwide. Amitriptyline is an antidepressant drug belonging to the class of tricyclic antidepressants, used in the treatment of depression.

Hypericum perforatum, a medicinal plant also known as St. John's wort, has been the focus of several studies, which showed that this plant has antidepressant actions and interacts with several plants and drugs, mostly through the induction/inhibition of some CYP450 enzymes. Once that many drugs are metabolized by CYP450 enzymes, interactions between St. John's wort and drugs are of utmost interest. The purpose of this study was to determine the toxicity of amitriptyline and/or *H. perforatum* extract on intestinal epithelium and liver cell lines. To achieve this aim, we used the HepG2 and Caco 2 cell lines and, after the incubation of cells with various concentrations of amitriptyline and/or *H. perforatum* extract for different periods of time, MTT assays were performed.

The results showed that either 100, 200 or 300 μM of amitriptyline are cytotoxic at any period of time tested. Also, we observed that *H. perforatum* extract promoted a continuous decrease in cellular viability in a time dependent manner in Hep G2 cells. In Caco 2 cells, a decrease was observed between 24 and 48 h of incubation for both concentrations while between 48 and 72 h, for both concentrations, these cells seemed to recover and to increase its viability. Thus, it seems that a long-time exposure of Caco 2 cells to *H. perforatum* extract has a lesser impact on its viability, comparing to Hep G2 cells. A similar behavior was observed when Hep G2 and Caco 2 cells were incubated concurrently with both compounds. Overall, results suggested that both compounds may be cytotoxic both for Hep G2 and Caco 2 cells but the simultaneous administration seems not to change their isolated effects.

Keywords: Amitriptyline; *Hypericum perforatum*; cytotoxicity; Caco 2; HepG2.

Acknowledgments: The authors acknowledge to “Programa Operacional Regional do Centro 2007-2013 QREN (Programa Mais Centro)” with the project CENTRO-07-ST24-FEDER-002012 entitled “Therapeutic drug monitoring on age related diseases”, COMPETE program and Portuguese Foundation for Science and Technology through the project (PEst-OE/SAU/UI0709/2014). The authors also want to acknowledge to Dr. Sara M. Silva for her laboratory assistance.

Anexo III: Lista de fármacos dispensados em regime de ambulatório

DOENTES RENAIIS	HEPATITE C
Colocar "F" (RA)	Colocar "F" (RA)
Ac.fólico	Ribavirina
Alfacalcidol	Peg-interferão
Amlodipina	Não colocar "F"
Atenolol	Eritropoetina
Calcitriol	Darbepoetina
Captopril	Telaprevir
Carbonato cálcio	(outros ...)
Carvedilol	DOENÇA DE CROHN ACTIVA (Gastro. CE)
Clonidina	Colocar "F" (RA ou RN)
Complexo B	Adalimumab
Darbepoetina	Infliximab (RN)
Diltiazem	Não colocar "F"
Enalapril	Mercaptopurina
Eritropoetina	ESCLEROSE MÚLTIPLA
Lisinopril	Colocar "F" (RA)
Metoprolol	Interferão
Metoxipolietilenoglicol-epoetina	Glatirâmero
Nifedipina	Não colocar "F"
Paricalcitol	Fingolimod
Prednisolona	ESCLEROSE AMIOTRÓFICA
Propranolol	Colocar "F" (RA)
Resina	Riluzol
Sevelamer	BIOLÓGICOS
Sulfato ferroso	Colocar "F" - SÓ se C.Custo 907- DOENTES DO EXTERIOR
Verapamil	Adalimumab
Não colocar "F"	Etanercept
Cinacalcet	Golimumab
Irbesartan	Infliximab
Linezolid	Ustekinumab
Minoxidil	Não colocar "F"
Valganciclovir	se for C.Custo do hospital das patologias Artrite reumat / A.psoriática/ E.anquilosante
PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA DO TRANSPLANTE RENAL	ACORDOS CEE, SAMS NORTE, CGD
Colocar "F" - SÓ se transplantados (RA)	Colocar "F"
Ác.micofenólico	Todos os medicamentos (RA)
Micofenolato mofetil	
Tacrolimus	
Sirolimus <i>Everolimus</i>	
Não colocar "F"	
Ciclosporina	

Anexo IV: Exemplo de prescrição médica do CHTMAD (utilizada para adquirir medicamentos em regime de ambulatório)

Unidade-Vila Real	Medicação Farmácia Hospitalar - Com Despacho
<p>UTENTE: [Redacted]</p> <p>BI: [-]</p> <p>Telefone: [Redacted]</p> <p>Morada: [Redacted]</p> <p>SMP: [Redacted]</p> <p>Entidade Responsável: SERVIÇO NACIONAL DE SAUDE</p> <p>MÉDICO: [Redacted]</p> <p>N.º Ordem: [Redacted]</p> <p>Especialidade: VREAL CONS. NEFRO/TRANSPLANTADOS</p> <p>Telefone: [-]</p>	<p>Dados da Prescrição:</p> <p>Local da Prescrição: Unidade-Vila Real</p> <p>Receita Nº: *1128370*</p> <p>Próxima Consulta: 13-01-2015</p> <p>Médico Prescritor: [Redacted]</p> <p>Dados do Utente: [Redacted]</p> <p>Telefone: [Redacted]</p> <p>Morada: [Redacted]</p> <p>RX Designação do medicamento, Dosagem, Via de Administração, Forma Farmacéutica</p>
<p>Rx Designação do medicamento, Dosagem, Via de Administração, Forma Farmacéutica</p> <p>1 Tacrolimus libertação prolongada, 2mg, Via oral, Cápsula de libertação prolongada</p> <p>Data Início: 18-12-2012 10:47</p> <p>Posologia: 24/24h</p> <p>[Despacho: Desp. 6818/2004 (2ª série), de 10/3]</p> <p>2 Micofenolato de mofetil, 500mg, ORAL, Comprimido</p> <p>Data Início: 18-12-2012 10:48</p> <p>Posologia: 12/12h</p> <p>[Despacho: Desp. 6818/2004 (2ª série), de 10/3]</p> <p>3 Prednisolona, 5mg, Via oral, Comprimido</p> <p>Data Início: 18-12-2012 10:48</p> <p>Posologia: 24/24h</p> <p>[Despacho: Desp. 3/91, de 8/2]</p>	<p>Rx Designação do medicamento, Dosagem, Via de Administração, Forma Farmacéutica</p> <p>1 Tacrolimus libertação prolongada, 2mg, Via oral, Cápsula de libertação prolongada</p> <p>Data Início: 18-12-2012 10:47</p> <p>Posologia: 24/24h</p> <p>[Despacho: Desp. 6818/2004 (2ª série), de 10/3]</p> <p>2 Micofenolato de mofetil, 500mg, ORAL, Comprimido</p> <p>Data Início: 18-12-2012 10:48</p> <p>Posologia: 12/12h</p> <p>[Despacho: Desp. 6818/2004 (2ª série), de 10/3]</p> <p>3 Prednisolona, 5mg, Via oral, Comprimido</p> <p>Data Início: 18-12-2012 10:48</p> <p>Posologia: 24/24h</p> <p>[Despacho: Desp. 3/91, de 8/2]</p>
<p>Assinatura do Médico Prescritor</p> <p>Recebido por:</p> <p>Data Prescrição: 07-10-2014</p> <p>Licenciado a: Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, E.P.E.</p> <p>www.sti.pt</p> <p>Reg. 3-Pag.: 1 / 1</p>	<p>Assinatura do Farmacêutico</p> <p>Recebido por:</p> <p>Data Prescrição: 07-10-2014</p> <p>Licenciado a: Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, E.P.E.</p> <p>www.sti.pt</p> <p>Reg. 3-Pag.: 1 / 1</p>

Anexo V: "Anexo X", utilizado para a requisição de Benzodiazepinas, estupefacientes e psicotr3picos

REQUISIÇÃO DE SUBST3NCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____ **Anexo X**

Serviços Farmac3uticos do _____ SERVIÇO SALA _____ C3digo _____

Medicamento (DCI)	Forma farmac3utica	Dosagem	C3digo

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

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmac3uticos ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____ Recebido por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____
---	---	--

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo VI: Registo de dispensa de hemoderivados (via farmácia)

Número de série 1774422 VIA FARMÁCIA



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

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

Médico _____ <small>(Nome legível)</small> N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <small>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</small> Apor etiqueta autocolante, cópia ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.	QUADRO A
---	--	-----------------

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____ <small>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</small>	QUADRO B
Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____	
Diagnóstico/Justificação Clínica _____	

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

(*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

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

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

- Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;
- Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Despacho n.º 10512/2000 (2.º série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000.

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo VII: Pedido de autorização de medicamento

	CENTRO HOSPITALAR TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, EPE SERVIÇOS FARMACÉUTICOS		
Pedido de Autorização de Medicamento			
Diretor Clínico:		<input type="checkbox"/> Aprovado <input type="checkbox"/> Não Aprovado	
Data:			
Assunto: <i>Pedido de Autorização para uso de Lapatinib</i>			
Medicamento:	<i>Lapatinib</i>	Dosagem:	<i>1250mg/dia</i>
Via de administração:	<i>oral</i>	Período de fornecimento:	<i>Até progresso</i>
Utilização:	<input checked="" type="checkbox"/> Ambulatório		<input type="checkbox"/> Hospitalar
Serviço requerente:	<i>oncologia médica</i>	Medicamento introduzido na Adenda Hospitalar:	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Ano:
<input type="checkbox"/> Com suporte legal	<input type="checkbox"/> Sem suporte legal	<input type="checkbox"/> NA	
Parecer dos Serviços Farmacêuticos:	<p><i>Lapatinib é usado no tratamento de doentes adultos com cancro da mama, cujos tumores sobre-expressam HER-2.</i></p> <p><i>Pode ser usado em associação com epirubicina em tumor avançado ou metastático e que tenha agravado após tratamento prévio que tenha incluído uma antiácidina e um taxano e após tratamento da doença metastática com trastuzumab.</i></p> <p><i>Custo do Tratamento:</i></p> <p><i>→ Prda comprimidos de 250mg → 14,53€</i></p> <p><i>→ Prd dia (5 comprimidos) → 72,65€</i></p> <p><i>A terapêutica é indicada para a patologia descrita.</i></p>		
Data:			
Assinatura:			
N.º Mecanográfico:			

Anexo X: Notificação de acidentes com citostáticos



CENTRO HOSPITALAR DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO-ALTO DOURO, EFE
Unidade Centralizada de Preparação Citostáticos

NOTIFICAÇÃO DE ACIDENTES COM CITOSTÁTICOS

- DERRAME: (pequena dimensão < 5 ml) PICADA ACIDENTAL EXTRAVASÃO: _____ (quantidade aproximada)
_____ (grande dimensão > 5 ml)
- Não houve contaminação de pessoas Houve contaminação de pessoas

Dados pessoais do Acidentado:

NOME — (profissional de saúde - enfermagem)		DATA DE NASCIMENTO 21-7-
CONTACTO	MORADA: —	
TELF. —	Função: —	
Nº Mec.:	Vinculo: —	Função Pública — Contrato de trabalho —

Acidente:

DATA DO ACIDENTE: 24/09/2014	HORA 11:30	LOCAL (DEP./ENFERMARIA): Internamento Pneumologia
ACTIVIDADE: <input type="checkbox"/> RECEÇÃO <input type="checkbox"/> MANIPULAÇÃO <input type="checkbox"/> TRANSPORTE <input checked="" type="checkbox"/> ADMINISTRAÇÃO <input type="checkbox"/> OUTRA: _____		
NOME DO CITOSTÁTICO/DICI: Etoposido		
QUANTIDADE EXTRAVASADA: FORMA DO CITOSTÁTICO: <input type="checkbox"/> PRODUTO ORIGINAL LÍQUIDO <input type="checkbox"/> PRODUTO ORIGINAL EM PÓ <input type="checkbox"/> PRODUTO RECONSTITUÍDO <input checked="" type="checkbox"/> SOLUÇÃO DILUÍDA <input type="checkbox"/> MATERIAL CONTAMINADO <input type="checkbox"/> EXCRETA DO PACIENTE <input type="checkbox"/> OUTRA: _____		
TIPO DE EXPOSIÇÃO: <input checked="" type="checkbox"/> CONTACTO COM A PELE <input type="checkbox"/> CONTACTO COM OS OLHOS <input type="checkbox"/> INALAÇÃO <input type="checkbox"/> INGESTÃO <input type="checkbox"/> OUTRA: _____		
PARTE DO CORPO AFECTADA: Braço esquerdo		
EQUIPAMENTO DE PROTECÇÃO INDIVIDUAL UTILIZADO NO MOMENTO DO ACIDENTE: <input checked="" type="checkbox"/> BATA <input checked="" type="checkbox"/> LUVAS <input checked="" type="checkbox"/> ÓCULOS DE PROTECÇÃO <input checked="" type="checkbox"/> MÁSCARA <input type="checkbox"/> OUTROS: _____		
BREVE DESCRIÇÃO DO ACIDENTE: Adaptação da preparação de citostáticos a um sistema em devosa incapacitado, resultando na perda de solução diluída a parte da saca		
DESCRIÇÃO DA LESÃO: ferida e irritação		
MEDIDAS ADOPTADAS: <input type="checkbox"/> UTILIZAÇÃO DE KIT DE DERRAME <input type="checkbox"/> INACTIVADOR ESPECÍFICO QUAL: _____		
OUTRAS MEDIDAS: Levei abundantemente com água e sabão		



EM CASO DE EXTRAÇÃO	
SINTOMAS: _____	
TIPO DE ADMINISTRAÇÃO: <input type="checkbox"/> BOLUS <input type="checkbox"/> INFUSÃO COM CÂMERA <input type="checkbox"/> BOMBA <input type="checkbox"/> OUTROS: _____	
QUANTIDADE FÁRMACO ADMINISTRADO (aproximada): _____	
LÓCAL DE ADMINISTRAÇÃO: <input type="checkbox"/> ESPAÇO ANTECUBITAL VEIA CERVICAL <input type="checkbox"/> ANTEBRAÇO SUPERIOR LATERAL <input type="checkbox"/> ANTEBRAÇO INFERIOR LATERAL <input type="checkbox"/> VEIA BASÍLICA <input type="checkbox"/> ANTEBRAÇO MEDIANO SUPERIOR <input type="checkbox"/> ANTEBRAÇO MEDIANO INFERIOR	
ÁREA DE EXTRAÇÃO: _____ (Cm²)	
MÉDICO NOTIFICADO: <u>Oncologista</u> (Rubrica) _____ (N.º Mec.)	NOTIFICADO POR: <u>Enfermeira</u> (Rubrica) _____ ____/____/____ (N.º Mec.) (data)

Anexo XI: Registo de inutilização de citostáticos

 CENTRO HOSPITALAR DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO-ALGARVE, I.P.S.
Unidade Especialidade de Neoplasia Cellulares

REGISTO DAS INUTILIZAÇÃO DE CITOSTÁTICOS

CITOSTÁTICO		MOTIVO	DETALHES	ADMINISTRADO	NÃO ADMINISTRADO
Dose (mg)	Volume (ml)				
200	10	Doença provocada por utilização intencional do material clínico.	<input checked="" type="checkbox"/> Iniciou Administração <input type="checkbox"/> Não Administrado	<input type="checkbox"/> RAM <input type="checkbox"/> EXTRAVASÃO <input checked="" type="checkbox"/> OUTRA CAUSA	<input type="checkbox"/> INUTILIZADO <input type="checkbox"/> REUTILIZADO N.º PC: _____
			<input type="checkbox"/> Iniciou Administração <input type="checkbox"/> Não Administrado	<input type="checkbox"/> RAM <input type="checkbox"/> EXTRAVASÃO <input type="checkbox"/> OUTRA CAUSA	<input type="checkbox"/> INUTILIZADO <input type="checkbox"/> REUTILIZADO N.º PC: _____
			<input type="checkbox"/> Iniciou Administração <input type="checkbox"/> Não Administrado	<input type="checkbox"/> RAM <input type="checkbox"/> EXTRAVASÃO <input type="checkbox"/> OUTRA CAUSA	<input type="checkbox"/> INUTILIZADO <input type="checkbox"/> REUTILIZADO N.º PC: _____
			<input type="checkbox"/> Iniciou Administração <input type="checkbox"/> Não Administrado	<input type="checkbox"/> RAM <input type="checkbox"/> EXTRAVASÃO <input type="checkbox"/> OUTRA CAUSA	<input type="checkbox"/> INUTILIZADO <input type="checkbox"/> REUTILIZADO N.º PC: _____
			<input type="checkbox"/> Iniciou Administração <input type="checkbox"/> Não Administrado	<input type="checkbox"/> RAM <input type="checkbox"/> EXTRAVASÃO <input type="checkbox"/> OUTRA CAUSA	<input type="checkbox"/> INUTILIZADO <input type="checkbox"/> REUTILIZADO N.º PC: _____

Identificação do doente

X

Proveniência:

Int. Pneumologia

DATA: 21/02/2014

Nº DE REGISTO: _____

MÉDICO

Rubrica: N/A

N.º Mec.: _____

FARMACÉUTICO

Rubrica: For. material

N.º Mec.: _____

ENFERMEIRO

Rubrica: Enfermeira

N.º Mec.: _____

CHTMAD

17-02-2012

IMP.DI.TMAD.n.º16.01

Anexo XII: Pedidos de informação

	CENTRO HOSPITALAR TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, EPE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS Pedido de informação	
---	---	---

- Solicitada
 Proactiva

Palavra-Chave:

Informação nº /

Data: / /2

Hora: h min

Prazo resposta:

Consultante:		Serviço:	
Farmacêutico(a)	<input type="checkbox"/>	Contacto <input style="width: 100%;" type="text"/> Tipo de Contacto: Telefónico <input type="checkbox"/> Pessoal <input type="checkbox"/> Escrito <input type="checkbox"/>	
Médico(a)	<input type="checkbox"/>		
Enfermeiro(a)	<input type="checkbox"/>		
Outro	<input type="checkbox"/>		

Pergunta:

Caso se refira a um doente

Nome
Sexo
D.N.
Patologia
Terapêutica
Observações

Área de Consulta:

- | | |
|---------------------------|--------------------------|
| Administração | <input type="checkbox"/> |
| Alternativas Terapêuticas | <input type="checkbox"/> |
| Compatibilidades | <input type="checkbox"/> |
| Contra-indicações | <input type="checkbox"/> |
| Documentação | <input type="checkbox"/> |
| Efeitos Adversos | <input type="checkbox"/> |
| Estabilidade | <input type="checkbox"/> |
| Existência nos SF | <input type="checkbox"/> |
| Farmacocinética | <input type="checkbox"/> |
| Farmácia Clínica | <input type="checkbox"/> |

- | | |
|------------------------|---|
| Formulação | <input type="checkbox"/> |
| Nutrição Parentérica | <input type="checkbox"/> |
| Indicações | <input type="checkbox"/> |
| Interações | <input type="checkbox"/> |
| Pesquisa bibliográfica | <input type="checkbox"/> |
| Posologia | <input type="checkbox"/> |
| Precauções | <input type="checkbox"/> |
| Preços | <input type="checkbox"/> |
| Toxicologia | <input type="checkbox"/> |
| Outros: | <input style="width: 100%;" type="text"/> |

Fontes de Informação:

Anexo XIII: Registo de erros de medicação



REGISTO DE ERROS DE MEDICAÇÃO

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

Vinheta Identificativa do Doente

Data notificação _/_/

Quem notifica: Enfermeiro

Data da ocorrência _/_/

Farmacêutico

Médico

Outro

Tipo de Evento

1 - Prescrição:

- | | | |
|--|---|--|
| a) <input type="checkbox"/> Dose/frequência inapropriada | e) <input type="checkbox"/> Contra indicação | i) <input type="checkbox"/> Falta de justificação clínica/Extra-formulário |
| b) <input type="checkbox"/> Duplicação | f) <input type="checkbox"/> Doente errado | j) <input type="checkbox"/> Nomenclatura/abreviatura incorrectas |
| c) <input type="checkbox"/> Ilegível | g) <input type="checkbox"/> Falta de data | l) <input type="checkbox"/> Omissão dose/via/frequência de administração |
| d) <input type="checkbox"/> Medicamento inapropriado | h) <input type="checkbox"/> Prescrição verbal não registada | m) <input type="checkbox"/> Outra |

2 - Transcrição/Validação:

- | | | |
|--|--|--|
| a) <input type="checkbox"/> Dose errada | e) <input type="checkbox"/> Doente errado | i) <input type="checkbox"/> Registo no processo errado |
| b) <input type="checkbox"/> Frequência errada | f) <input type="checkbox"/> Duração errada | j) <input type="checkbox"/> Outra |
| c) <input type="checkbox"/> Horário errado | g) <input type="checkbox"/> Prescrição verbal mal compreendida | |
| d) <input type="checkbox"/> Medicamento errado | h) <input type="checkbox"/> Prescrição não transcrita | |

3 - Preparação/Dispensa:

- | | | |
|---|---|---|
| a) <input type="checkbox"/> Medicamento errado | d) <input type="checkbox"/> Atraso na entrega | g) <input type="checkbox"/> Frequência errada |
| b) <input type="checkbox"/> Quantidade errada | e) <input type="checkbox"/> Dose errada | h) <input type="checkbox"/> Prescrição não recepcionada atempadamente |
| c) <input type="checkbox"/> Rotulagem inadequada/ilegível | f) <input type="checkbox"/> Horário errado | i) <input type="checkbox"/> Outra |

4 - Conservação/preparação/administração:

- | | | |
|---|--|---|
| a) <input type="checkbox"/> Doente errado | e) <input type="checkbox"/> Dose errada | i) <input type="checkbox"/> Auto medicação |
| b) <input type="checkbox"/> Incompatibilidade de fármacos | f) <input type="checkbox"/> Horário errado | j) <input type="checkbox"/> Armazenamento incorrecto (frigorífico, luz) |
| c) <input type="checkbox"/> Medicamento adulterado | g) <input type="checkbox"/> Medicamento errado | l) <input type="checkbox"/> Omissão |
| d) <input type="checkbox"/> Preparação incorrecta | h) <input type="checkbox"/> Via errada | m) <input type="checkbox"/> Outra |

Informação adicional: _____

Identificação do Evento

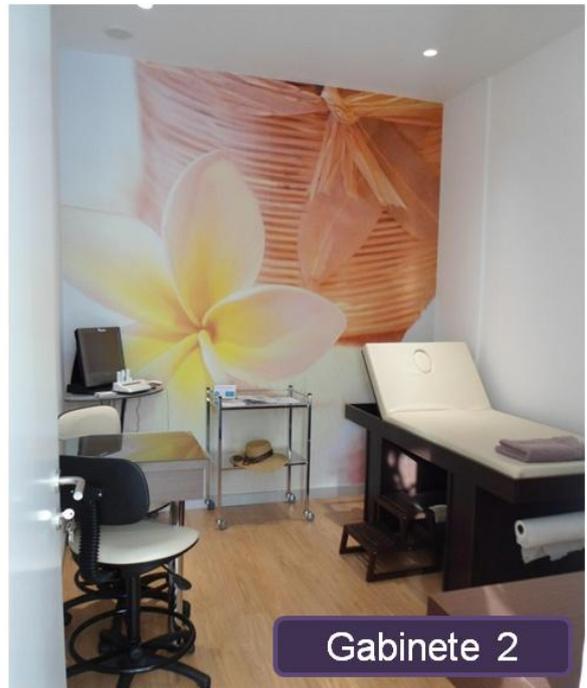
Tipo de erro	Resultado
A	Circunstâncias que poderiam causar erro
B	Ocorreu um erro mas a medicação não chegou ao doente
C	Ocorreu um erro que chegou ao doente

ERROS DO TIPO C OBRIGAM A IMEDIATA AVALIAÇÃO CLÍNICA DO DOENTE

Anexo XIV: Farmácia Central: área de atendimento ao público, expositores de dermocosmética e puericultura



Anexo XV: Gabinetes de atendimento personalizado da Farmácia Central



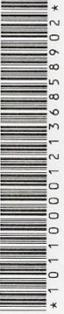
Gabinete 1: Medição da tensão arterial, glicemia, colesterol total e administração de injectáveis.

Gabinete 2: Consultas de nutrição e podologia.

Anexo XVI: Laboratório da Farmácia Central



Anexo XVII: Prescrição médica e respectivo guia de tratamento

<p>Receita Médica Nº:  *101100001213658902*</p> <p>Local de Prescrição: C.H. TRAS-OS-MONTES E ALTO DOURO, E.P.E. - H. VILA REAL-CONSULTA EX</p> <p>Médico Prescritor:  Telefone: </p>		<p>Receita Médica Nº:  *101100001213685902*</p> <p>Local de Prescrição: C.H. TRAS-OS-MONTES E ALTO DOURO, E.P.E. - H. VILA REAL-CONSULTA EX</p> <p>Médico Prescritor:  Telefone: </p>	
<p>Utente: </p> <p>Telefone: </p> <p>Entidade Responsável: SNS</p> <p>N.º de Beneficiário: </p>	<p>R.C.: R</p> <p> *196376215*</p>	<p>Código Acesso:  *222494*</p> <p>Código Direito:  *7010*</p>	<p>Código Acesso:  *7010*</p>
<p>R. DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia</p> <p>1 Diclofenac [Diclofenac Bluepharma], 10 mg/g, Gel, Bisnaga - 1 unidade(s) - 100 g</p> <p>Posologia: aplicar 3x / dia</p>		<p>R. DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia</p> <p>1 Diclofenac [Diclofenac Bluepharma], 10 mg/g, Gel, Bisnaga - 1 unidade(s) - 100 g</p> <p>Posologia: aplicar 3x / dia</p>	
<p>Validade: 30 dias</p> <p>Data : 2015-01-12</p> <p>CHTMAD</p>		<p>Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica:</p> <p>1 <input type="checkbox"/></p> <p>2 <input type="checkbox"/></p> <p>3 <input type="checkbox"/></p> <p>4 <input type="checkbox"/></p>	
<p>Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consulte «Pesquisa Medicamento», no sítio do INFARMED (www.infarmed.pt); • Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico. 		<p>Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consulte «Pesquisa Medicamento», no sítio do INFARMED (www.infarmed.pt); • Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico. 	
<p>Processado por computador - Prescrição Eletrónica Médica - V2.0 - SFMS, EPE</p>		<p>Processado por computador - Prescrição Eletrónica Médica - V2.0 - SFMS, EPE</p>	

Anexo XVIII: Ficha de preparação de manipulados

FARMÁCIA CENTRAL
Campos e Salgado, Lda.
 Diretora Técnica: Dr. M. João da Silva Campos
 NIPC: 503 192 821
 Rua Comendador da Silva, s/n
 Telf: 259 417 105
 5450-030 VILA POUCA DE AGUIA

Ficha de Preparação

Medicamento: _____

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém _____ g (ml) de _____

Forma farmacêutica: _____ Data de preparação: _____

Número do lote: _____ Quantidade a preparar: _____

Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou mL ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data

Preparação Rubrica do operador

1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

7.	
8.	
9.	
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	
16.	

Aparelhagem usada:

Embalagem

Tipo de embalagem _____

Capacidade do recipiente _____

Material de embalagem	Nº do lote	Origem

Operador: _____

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Cálculo do preço de venda

MATERIAS-PRIMAS:

materias-primas:	embalagem existente em armazem		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	preço da materia-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
					X	X	=
subtotal A							

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

forma farmacéutica preparada	quantidade	valor
subtotal B		

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
subtotal C			

rótulo	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
subtotal D			

dispositivos auxiliares de administração	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
subtotal E			

subtotal F (C + D + E)

PREÇO DE VENDA AO PUBLICO: (A + B + F)

+ IVA

TOTAL

Operador _____ Supervisor _____

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Estado	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador

Aprovado

Rejeitado

Supervisor _____

____/____/____

Nome e morada do doente

Nome do prescriptor

Anotações

Rubrica do Diretor Técnico	Data
----------------------------	------

Prazo de utilização e condições de conservação

Condições de conservação:

Operador: _____

Prazo de utilização:

Operador: _____

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia Identificação do Director Técnico Endereço e telefone da Farmácia	Identificação do Médico prescriptor Identificação do Doente
DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO	
Tec. em substância(s) activa(s) Quantidade dispensada Referência e matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento Via de administração Lót. exento (caso se aplique) (em fundo vermelho)	Data da preparação Prazo de utilização Condições de conservação Nº do lote Manter fora do alcance das crianças Advertências (precauções de manuseamento, etc.)

Operador: _____

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

