



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Estudo da toxicidade da trazodona e do hipericão em células hepáticas e intestinais**

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

**Joana Braga Norte**

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

Orientador: Doutora Ana Isabel de Jesus Martinho  
Co-orientador: Professora Dr.<sup>a</sup> Maria Eugenia Gallardo Alba

**Covilhã, Janeiro de 2015**



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



**Aos meus pais, avós e irmãos.**



## Agradecimentos

À minha orientadora, Dr<sup>a</sup> Ana Martinho, por todo o apoio, amizade, disponibilidade, horas tardias e dedicação demonstrada durante a execução do trabalho de investigação, mas também pelos seus conhecimentos e experiência que foram cruciais para o desenvolvimento deste trabalho.

À minha co-orientadora, Professora Dr<sup>a</sup> Eugenia Gallardo, por me ter guiado no sentido certo aquando da escolha do meu tema para o trabalho de investigação e por ter sido das melhores professoras que tive ao longo do meu percurso académico.

À Professora Doutora Luiza Granadeiro por gentilmente ter cedido uma alíquota de células Hep G2.

Aos meus pais, pelo apoio e paciência que sempre tiveram comigo, por terem sempre acreditado em mim, pelos puxões de orelhas e ensinamentos que me têm ajudado ao longo da vida.

À Margarida, que apesar de ser chata e refilona, sei que quer o melhor para mim e que quer que eu mostre sempre a melhor versão de mim mesma.

Aos meus irmãos, Tiago e Afonso, pelas gargalhadas, pelas brincadeiras, pelas conversas, por tudo aquilo que fazem e que me faz feliz.

Aos meus avós Florinda e Deolindo, por insistirem em estar sempre presentes em todos os momentos da minha vida, pelo amor e ajuda que sempre me deram.

Aos meus avós Maria e Joaquim, por estarem sempre dispostos ajudar-me em tudo aquilo que podem e por quererem sempre o melhor para mim.

Aos meus padrinhos, que apesar de estarem longe sempre estiveram disponíveis para me ouvir e me ajudar.

Ao Cyrille, por ter estado sempre presente e disponível em todos os momentos, pelo amor e paciência que teve para comigo até hoje.

A todos os meus amigos, em especial à Patrícia, à Olga, ao Gonçalo, ao Amaro, ao Monteiro, às minhas colegas de casa, Chapeira e Rita, mas também à Sara, ao Tiago, ao Rúben, ao Alex e ao Pedro e a todos aqueles com quem tive o privilégio de me cruzar durante estes anos na Covilhã, obrigada pelos momentos que partilhamos.





## Resumo

A presente dissertação divide-se em dois capítulos que pretendem descrever a experiência e funções desempenhadas durante o estágio na Farmácia São Cosme (Covilhã) bem como o trabalho de investigação desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (Covilhã).

No primeiro capítulo encontra-se descrito as tarefas desenvolvidas durante o estágio curricular em farmácia comunitária entre os dias 30 de Junho e 31 de Outubro de 2014 na Farmácia São Cosme. Este estágio foi desenvolvido sob a orientação do Dr. Carlos Tavares e de toda a equipa da farmácia e serviu para me dar a conhecer as atividades desenvolvidas neste contexto. Neste relatório pretende-se descrever todo o funcionamento de uma farmácia comunitária bem como as tarefas e responsabilidades associadas ao farmacêutico.

No segundo capítulo deste relatório está descrito o trabalho de investigação desenvolvido. Este trabalho pretendeu avaliar a toxicidade *in vitro* promovida pela trazodona e/ou *Hypericum perforatum* em células Caco-2 e Hep G2 através de ensaios de MTT.

A trazodona, um derivado da triazolopiridina, é um antidepressivo atípico que partilha muitas das propriedades dos antidepressivos tricíclicos e dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina. Normalmente o seu uso está descrito para o tratamento da depressão e outras desordens depressivas bem como para o tratamento de outras patologias como a insónia e a ansiedade. O *Hypericum perforatum*, também conhecido como erva de São João ou hipericão, é uma das plantas medicinais mais usadas e mais bem estudadas devido às suas numerosas propriedades farmacológicas. É normalmente usado no tratamento de depressões e numerosos estudos têm mostrado que pode interagir com diversas plantas e fármacos.

Neste trabalho foram utilizadas duas linhas celulares, Caco-2 e Hep G2, as quais foram incubadas com diferentes concentrações de fármaco e/ou extrato de hipericão durante 12, 24, 48 e 72 h. Neste estudo foram testadas diversas concentrações, 0, 1, 10, 100 e 400  $\mu\text{M}$  para a trazodona e de para o extrato de hipericão e 0, 1 e 10  $\mu\text{M}$  para a combinação extrato e fármaco. No final dos períodos de tempo pré-definidos, realizaram-se ensaios de MTT para determinar a viabilidade celular. De modo geral, dos resultados obtidos observou-se que em ambas as linhas celulares, Caco-2 e Hep G2, a toxicidade da trazodona é dependente do tempo e da concentração. No que diz respeito ao efeito do extrato de hipericão, os resultados mostraram que este extrato é citotóxico para as células Caco-2 a 1  $\mu\text{M}$  mas não a 10  $\mu\text{M}$ . Por outro lado, nas células Hep G2, uma concentração de 10  $\mu\text{M}$  de *H. perforatum* promoveu uma diminuição drástica na viabilidade celular, enquanto uma concentração de 1  $\mu\text{M}$  não comprometeu a viabilidade em qualquer um dos tempos estudados. Do mesmo modo, quando as células Caco-2 foram incubadas com o extrato e o fármaco observou-se uma toxicidade similar à do extrato de hipericão sozinho. No entanto, nas células HepG2 a incubação com 1  $\mu\text{M}$  de ambos os compostos promoveu uma diminuição drástica da viabilidade celular em comparação com qualquer dos compostos sozinhos sugerindo uma interação entre os mesmos.

Tendo em conta os resultados obtidos, este estudo sugere a possibilidade de ocorrência de uma interação *in vitro* entre a trazodona e o extrato de hipericão pelo que é importante alertar a população geral e aos profissionais de saúde sobre os perigos decorrentes do consumo concomitante de extratos de *Hypericum perforatum* com fármacos antidepressivos, nomeadamente com trazodona. É importante destacar que este é o primeiro estudo que avalia quer a nível da absorção quer a nível do metabolismo as interações *in vitro* entre o *Hypericum perforatum* e a trazodona.

## Palavras-chave

Farmácia Comunitária; Medicamento; Trazodona; *Hypericum perforatum*; Citotoxicidade; ensaios de MTT; Toxicidade *in vitro*.

## Abstract

This dissertation is divided in two chapters which are intended to describe both my experience and functions in São Cosme pharmacy (Covilhã) whether the research work developed at the Health Sciences Research Centre from the University of Beira Interior (Covilhã).

The first chapter describes the curricular training in a community pharmacy developed between June 30<sup>th</sup> and October 31<sup>th</sup> of 2014 in São Cosme pharmacy. This internship was developed under the supervision of Dr. Carlos Tavares and the entire pharmacy team. There I could observe the activities carried out in a pharmacy context. The main aim of this report is to describe how a community pharmacy works as well the tasks and responsibilities of the pharmacist.

The second part describes the research work carried out in order to evaluate the *in vitro* cytotoxicity induced by trazodone and *Hypericum perforatum*, alone and combined, in Caco-2 and Hep G2 cell lines, through MTT assays.

Trazodone, a triazolopyridine derivative, is an atypical antidepressant, which shares many of the properties of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. It is commonly used for the treatment of depression and depressive disorders, alone or combined with other antidepressants, and it may also be used to treat other conditions such as insomnia and anxiety. *Hypericum perforatum*, known as St. John's wort, is one of the most used and best-studied medicinal plants due to its numerous pharmacological activities. It is commonly used in depression and several studies reported that this herb can cause a series of interactions with other plants and drugs.

In this work were used Hep G2 and Caco-2 cells, which were incubated with trazodone and/or *Hypericum perforatum* extract using different concentrations after an incubation of 12, 24, 48 and 72 h. The concentrations of trazodone used were 0, 1, 10, 100 and 400  $\mu\text{M}$ , while for the extract alone and in combination with the drug were used 0, 1 and 10  $\mu\text{M}$ . At the end of the defined incubation time, the MTT assays were performed in order to determine the cellular viability of the cells. Overall, our results showed that in both, Caco-2 and Hep G2 cells, the toxicity of trazodone is time- and concentration-dependent. Concerning the effect of St. John's wort extract, our results showed that 1  $\mu\text{M}$  is cytotoxic in Caco-2 cells but not 10  $\mu\text{M}$ . In contrast, in Hep G2 cells, 10  $\mu\text{M}$  of *H. perforatum* dramatically diminished the cellular viability while 1  $\mu\text{M}$  did not compromise it, at any time point studied. Likewise, when Caco-2 cells were incubated with both compounds, we observed a similar toxicity comparing to *H. perforatum* alone. Interestingly, in Hep G2 cells, the combined incubation of cells with both compounds, at 1  $\mu\text{M}$  of trazodone and 1  $\mu\text{M}$  of extract, dramatically decreased the cellular viability of the cells, comparing to either trazodone or *H. perforatum* alone, suggesting an interaction between these compounds.

This study suggests the possibility of an *in vitro* interaction between trazodone and *Hypericum perforatum* and enhances the importance of taking extracts of plants concomitantly with therapies involving the administration of certain drugs, including trazodone, in terms of pharmacokinetics or pharmacodynamics.

## Keywords

Community Pharmacy; Drug; Trazodone; *Hypericum perforatum*; Cytotoxicity; MTT assays; *In vitro*.

# Índice

<b>Capítulo I - Relatório de estágio em farmácia comunitária</b>	<b>1</b>
1.1 Introdução	1
1.2 Caracterização geral da farmácia	1
1.2.1 Localização, horário de funcionamento e exterior	1
1.2.2 Instalações	2
1.2.3 Recursos humanos	4
1.2.4 Documentação científica e suporte informático	4
1.3 Aprovisionamento e Armazenamento	5
1.3.1 Gestão de encomendas	5
1.3.1.1 Realização da encomenda	6
1.3.1.2 Receção e verificação da encomenda	6
1.3.2 Marcação de preços e controlo de validades	7
1.3.3 Armazenamento	8
1.3.4 Devoluções	9
1.4 Medicamentos e outros produtos de saúde	10
1.4.1 Medicamentos sujeitos a receita médica	11
1.4.1.1 Medicamentos genéricos	14
1.4.1.2 Participações	14
1.4.1.3 Medicamentos Especiais	17
1.4.2 Medicamentos não sujeitos a receita médica	18
1.4.3 Vendas suspensas e a crédito	18
1.4.4 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	19
1.4.4.1 Dermocosmética, cosmética e higiene	19
1.4.4.2 Dietéticos	19
1.4.4.3 Fitoterapia e suplementos	20
1.4.4.4 Medicamentos de uso veterinário	21
1.4.4.5 Dispositivos Médicos	22
1.4.5 Manipulados e preparados medicamentosos	22
1.4.5.1 Matérias-primas	24
1.4.5.2 Técnicas Aplicadas	25
1.4.5.2 Qualidade	25
1.4.5.3 Documentos e Registos	26
1.4.5.4 Preparações Extemporâneas	27
1.5 Relação fármaco-utente-medicamentos	27
1.5.1 Questões éticas	27
1.5.2 Farmacovigilância	28
1.5.3 Reciclagem de medicamentos fora de prazo	29

1.6 Automedicação	30
1.7 Outros serviços	32
1.7.1 Antropometria e índice de massa corporal	32
1.7.2 Pressão Arterial	33
1.7.3 Glicemia, Capilar Colesterol Total, Triglicéridos e outros parâmetros bioquímicos	33
1.7.4 Teste de Gravidez	34
1.8 Contabilidade e Gestão	35
1.9 Conclusão	36
<b>Capítulo II - Estudo da toxicidade da trazodona e do hipericão em células hepáticas e intestinais</b>	<b>37</b>
2.1 Introdução	37
2.1.1 Trazodona	37
2.1.1.1 Introdução histórica e caracterização geral	37
2.1.1.2 Características físico-químicas	38
2.1.1.3 Farmacocinética	38
2.1.1.4 Mecanismo de ação	40
2.1.1.5 Aplicações terapêuticas	41
2.1.1.6 Efeitos adversos e tóxicos	43
2.1.1.7 Interações farmacológicas e não farmacológicas	46
2.2.1 Hipericão	48
2.2.1.1 Caracterização geral	48
2.2.1.2 Constituintes ativos	48
2.2.1.3 Mecanismo de ação	48
2.2.1.4 Aplicações terapêuticas	49
2.2.1.5 Efeitos adversos e tóxicos	50
2.2.1.6 Interações farmacológicas e não farmacológicas	51
2.2 Objetivos	52
2.3 Materiais e Métodos	52
2.3.1 Materiais	52
2.3.1.1 Compostos, soluções e meios de cultura	52
2.3.1.2 Equipamentos	53
2.3.2 Linhas celulares	53
2.3.2.1 Caco-2	53
2.3.2.2 Hep G2	54
2.3.3 Manutenção das linhas celulares e da área de trabalho	55
2.3.3.1 Caracterização e preparação dos meios de cultura	55
2.3.3.2 Descongelamento e contagem	57
2.3.3.3 Tripsinização	59
2.3.3.4 Congelamento	58

## Estudo da toxicidade da trazodona e do hipericão em células hepáticas e intestinais

2.3.4 Incubação das células com os compostos	58
2.3.4.1 Preparação das soluções de trazodona e/ou hipericão	58
2.3.4.2 Incubação	58
2.3.5 Ensaio de MTT	59
2.2.5.1 Fundamento teórico	59
2.2.5.2 Protocolo experimental	59
2.3.6 Análise Estatística	59
2.4 Resultados e Discussão	60
2.5 Conclusões	67
2.6 Referências	69





## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - Estrutura química da trazodona.	38
<b>Figura 2</b> - Metabolismo da trazodona e formação de m-CPP, o seu metabolito maioritário.	39
<b>Figura 3</b> - Estruturas químicas da hiperforina e hipericina.	49
<b>Figura 4</b> - Morfologia das células Caco-2 ao microscópio ótico composto, ampliação 40x (em baixa e alta confluência).	54
<b>Figura 5</b> - Morfologia das células Hep G2 ao microscópio ótico composto, ampliação 40x (em baixa e alta confluência).	55
<b>Figura 6</b> - Hemocitómetro ou câmara de Neubauer.	57
<b>Figura 7</b> - Percentagem de células Caco-2 viáveis relativamente aos controlos após incubação com 0, 10, 100 ou 400 $\mu\text{M}$ de trazodona durante 12, 24, 48 ou 72 h. (* $p < 0,05$ ).	61
<b>Figura 8</b> - Percentagem de células Caco-2 viáveis relativamente aos controlos após incubação com 0, 1 ou 10 $\mu\text{M}$ de extrato de hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h. (* $p < 0,05$ ).	62
<b>Figura 9</b> - Percentagem de células Caco-2 viáveis relativamente aos controlos após incubação com 0, 1 ou 10 $\mu\text{M}$ de trazodona e de extrato de hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h. (* $p < 0,05$ ).	63
<b>Figura 10</b> - Percentagem de células Hep G2 viáveis relativamente aos controlos após incubação com 0, 10, 100 ou 400 $\mu\text{M}$ de trazodona durante 12, 24, 48 ou 72 h. (* $p < 0,05$ ).	64
<b>Figura 11</b> - Percentagem de células Hep G2 viáveis relativamente aos controlos após incubação com 0, 1 ou 10 $\mu\text{M}$ de extrato hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h. (* $p < 0,05$ ).	65
<b>Figura 12</b> - Percentagem de células Hep G2 viáveis relativamente aos controlos após incubação com 0, 1 ou 10 $\mu\text{M}$ de trazodona e de extrato de hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h. (* $p < 0,05$ ).	66



## Lista de Tabelas

<b>Tabela I</b> - Comparticipações de medicamentos em regime de comparticipação especial.	16
<b>Tabela II</b> - Situações passíveis de automedicação.	31
<b>Tabela III</b> - Resumo das características farmacocinéticas da trazodona.	40
<b>Tabela IV</b> - Quantidade ingerida e/ou concentração plasmática de trazodona e sintomas adversos associados.	45
<b>Tabela V</b> - Tabela resumo das interações de fármacos com a trazodona.	46
<b>Tabela VI</b> - Exemplos dos compostos ativos do extracto de hipericão	48
<b>Tabela VII</b> - Tabela resumo das propriedades terapêuticas de cada composto ativo do hipericão.	50
<b>Tabela VIII</b> - Percentagem de células Caco-2 viáveis relativamente aos controlos e desvio-padrão associado após incubação com 0, 10, 100 ou 400 $\mu\text{M}$ de trazodona durante 12, 24, 48 ou 72 h de incubação. (* $p < 0,05$ ).	61
<b>Tabela IX</b> - Percentagem de células Caco-2 viáveis relativamente aos controlos e desvio-padrão associado após incubação com 0, 1 ou 10 $\mu\text{M}$ de extrato de hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h de incubação. (* $p < 0,05$ ).	62
<b>Tabela X</b> - Percentagem de células Caco-2 viáveis relativamente aos controlos e desvio-padrão associado após incubação com 0, 1 ou 10 $\mu\text{M}$ de trazodona e de extrato de hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h de incubação. (* $p < 0,05$ ).	63
<b>Tabela XI</b> - Percentagem de células Hep G2 viáveis relativamente aos controlos e desvio-padrão associado após incubação com 0, 10, 100 ou 400 $\mu\text{M}$ de trazodona durante 12, 24, 48 ou 72 h de incubação. (* $p < 0,05$ ).	64
<b>Tabela XII</b> - Percentagem de células Hep G2 viáveis relativamente aos controlos e desvio-padrão associado após incubação com 0, 1 ou 10 $\mu\text{M}$ de extrato de hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h de incubação. (* $p < 0,05$ ).	65
<b>Tabela XIII</b> - Percentagem de células Hep G2 viáveis relativamente aos controlos e desvio-padrão associado após incubação com 0, 1 ou 10 $\mu\text{M}$ de trazodona e de extrato de hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h de incubação. (* $p < 0,05$ ).	67



## Lista de Acrónimos

5-HT	5-hidroxitriptamina
AIM	Autorização de introdução no mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácia
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
CCF	Centro de conferência de faturas
CPNEM	Código nacional para a prescrição eletrónica de medicamentos
DCI	Denominação comum internacional
DGAV	Direção geral de alimentação e veterinária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FSC	Farmácia de São Cosme
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HCG	Hormona gonodotrófica coriónica humana
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HTA	Hipertensão arterial
iMAO	Inibidores da monoamina oxidase
IMC	Índice de massa corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P.
ISRS	Inibidores selectivos da recaptção de serotonina
MAO	Monoamina oxidase
mCPP	Meta-clorofenilpiperazina
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
MUV	Medicamento de uso veterinário
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRM	Problemas relacionados com os medicamentos

PUV	Produto de uso veterinário
PVA	Preço de venda ao armazenista
PVP	Preço de venda ao público
RCM	Resumo das características do medicamento
RPM	Rotações por minuto
SERT	Transportador de serotonina
SNS	Sistema Nacional de Saúde
UC	Unidade curricular
VH	Cálculo dos honorários
VME	Valor do material de embalagem
VMP	Valor das matérias primas

# Capítulo I - Relatório de estágio em farmácia comunitária

## 1.1 Introdução

“A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais e comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento de qualidade, eficácia e segurança” (1).

É à farmácia que grande parte da população recorre quando o seu estado de saúde sofre mudanças, apoiando-se, nos conselhos e experiência dos farmacêuticos para que estes o possam encaminhar para a resolução do seu problema, quer seja no aconselhamento de algum tipo de medicamento não sujeito a receita médica, quer seja na referenciação médica.

O farmacêutico comunitário tem um papel determinante no aconselhamento e no fornecimento de toda a informação necessária ao utente de forma a promover o correto uso dos medicamentos. É nele que os utentes da farmácia depositam a sua confiança quando necessitam de conselhos de utilização de fármacos ou nos cuidados que necessitam ter aquando de uma patologia aguda ou crónica. Assim, o farmacêutico surge como o primeiro e último contacto com o utente e, como tal, é-lhe incumbida uma enorme responsabilidade civil quer na promoção da saúde pública quer no bem-estar da população a nível individual.

O relatório que se segue foi escrito como parte integrante da última unidade curricular (UC) do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, a UC “Estágio”, e tem como objetivo descrever toda a minha experiência e aprendizagem no primeiro contacto com a profissão nas 800 h passadas na Farmácia São Cosme (FSC), situada na Covilhã, entre 30 de Junho e 31 de Outubro.

## 1.2 Caracterização Geral da Farmácia

### 1.2.1 Localização, horário de funcionamento e exterior

A Farmácia São Cosme (FSC) localiza-se na Rua Alameda da Europa, lote 18, frações D e E, na cidade da Covilhã. A FSC tem as suas portas abertas ao público de segunda a sexta-feira das 9 às 19 h e 30 min e aos sábados das 9 h às 13 h cumprindo assim o estabelecido pela Portaria nº277/2012 de 12 de Setembro de 2012. Tendo em conta o número de farmácias existente na Covilhã, a FSC encontra-se em serviço permanente a cada 7 dias, fornecendo nesses dias os seus serviços durante 24 horas (2).

Na porta de entrada da FSC estão afixadas informações importantes para os utentes da farmácia como: o seu horário de funcionamento, a escala dos turnos semanal das farmácias de serviço do município da Covilhã assim como a morada onde se encontram e a forma de as contactar, mas também os serviços que a FSC tem para oferecer. Podemos também observar uma placa com o nome da farmácia e o nome do diretor técnico (3) e lateralmente à porta de entrada, um posto automático de dispensa de preservativos que se encontra disponível 24 h por dia e 7 dias por semana.

Podemos também identificar a FSC pela presença de uma cruz verde, que se encontra iluminada durante o horário de funcionamento da farmácia e durante a noite quando esta se encontra de serviço. A cruz verde está posicionada num ponto alto para facilitar a sua visualização. A cruz fornece informações relativas à data, hora e temperatura bem como o horário de funcionamento da farmácia, os serviços prestados e frases alusivas a feriados nacionais (3).

De forma a assegurar a segurança e privacidade da pessoa que está responsável pelo serviço semanal, podemos encontrar na porta de entrada um postigo para o atendimento noturno. Através deste postigo é possível impedir o acesso público ao interior da farmácia após a hora de encerramento normal mas ainda assim ter a capacidade de dispensar medicamentos à população (2).

As montras da FSC encontram-se decoradas consoante a estação decorrente, estas montras são também compostas com produtos de cosmética e parafarmácia sazonais, bem como publicidade a esses mesmos produtos ou a promoções existentes no interior.

## 1.2.2 Instalações

De acordo com as exigências do artigo nº29 do Decreto de Lei nº307/2007 de 31 de Agosto de 2012 cada farmácia é obrigada a ter uma sala de atendimento ao público, um armazém, um laboratório e instalações sanitárias. Essas divisões vão permitir não só a “segurança, conservação e preparação de medicamentos” como também a “acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e respetivo pessoal” (3).

A FSC cumpre as especificações exigidas por lei tendo as suas instalações divididas em: sala de atendimento público, armazém, laboratório e instalações sanitárias para pessoal e público, estando as áreas de armazém, instalações sanitárias para o pessoal e o laboratório restringidas à população geral.

Ao entrar na farmácia o utente tem logo contacto com uma ampla zona de atendimento climatizada com elevada mobilidade e de fácil acesso. Nesta área encontram-se 4 balcões de atendimento separados por todo o comprimento da farmácia. Os balcões estão completamente informatizados, o que ajuda ao rápido e eficaz atendimento e estão individualizados, o que permite aos utentes colocarem perguntas ou expor os seus problemas sem que a sua privacidade seja comprometida. Os produtos presentes na zona de atendimento da farmácia estão colocados em prateleiras visíveis pelos seus utentes e



encontram-se divididos em: produtos de fitoterapia, buco-dentários, cuidados familiares, alimentação infantil, dermocosmética, podologia, higiene infantil e puericultura. Também nesta área, mas devidamente guardados em gavetas que se encontram atrás de cada balcão estão produtos como: pílulas, compressas, pensos, outros produtos de para farmácia, chás, seringas, entre outros. Para assegurar o conforto dos utentes enquanto aguardam a sua vez para serem atendidos a FSC possui quatro sofás.

A área de armazenamento está dividida em três secções: gavetas onde se encontram os medicamentos sujeitos a receita médica, gavetas deslizantes ou basculantes e nelas encontram-se as produtos de dimensões maiores e que não se conseguem guardar nas outras gavetas e sistema de refrigeração que tem como objetivo conservar medicamentos que necessitem de estar a temperaturas compreendidas entre os 2 e 8 °C. Todos os produtos encontram-se devidamente ordenados de A a Z, da dose mais baixa para a mais alta e da validade mais baixa para a mais alta.

No segundo andar da farmácia encontra-se o armazém, no qual é possível arrumar os medicamentos e produtos que não têm lugar nas gavetas, prateleiras e armários do primeiro andar da farmácia. Esta arrumação é feita por ordem alfabética separando os medicamentos sujeitos a receita médica dos de venda livre.

O laboratório encontra-se na parte de acesso restrito da farmácia e contém matérias-primas, manuais de registo e equipamentos manuais e eletrónicos necessários para que se produzam todos os manipulados ou formulações extemporâneas que são pedidas.

Para além daquilo que é exigido por lei, a FSC possui ainda mais cinco divisões para dar resposta às necessidades de utentes e pessoal: uma sala de prestação de serviços, uma sala de descanso para o pessoal, uma área de receção de encomendas, a sala do diretor técnico e uma pequena sala que contém cacifos para que o pessoal que trabalha na farmácia possa guardar os seus pertences. É na sala de prestação de serviços que se fazem as medições dos parâmetros físico-químicos e a administração de vacinas. A sala de descanso do pessoal é maioritariamente usada pela pessoa responsável pelo turno da noite. A área de receção de encomendas possui um computador e uma grande bancada para que seja mais fácil à pessoa que está a dar entrada das encomendas o fazer. Esta área possui também uma impressora multifunções que serve de apoio ao atendimento sempre que alguma cópia seja necessária. Por fim, a sala do diretor técnico que é usada para todos os procedimentos de gestão, aspetos logísticos, administrativos e contabilísticos da farmácia.

### **1.2.3 Recursos Humanos**

Numa farmácia é essencial que a equipa seja dinâmica, de elevada qualidade técnica e cooperante. Na FSC esta equipa é constituída pelo diretor técnico, o Dr. Carlos Tavares, uma farmacêutica adjunta, a Dr.<sup>a</sup> Ana Dulce Raposo, sendo esta a substituta do diretor técnico na sua ausência, as farmacêuticas Dr.<sup>a</sup> Marina Nogueira, a Dr.<sup>a</sup> Alexandrina Tavares, dois

técnicos de farmácia, o Sr. António Querido e a D. Ilda Dias e uma auxiliar de limpeza, a D. Lurdes que é a responsável pela limpeza diária das instalações.

Os quadros das farmácias estão divididos em: quadro farmacêutico e quadro não farmacêutico. O quadro farmacêutico é composto pelo diretor técnico e pelos profissionais formados com licenciatura em ciências farmacêuticas e devem constituir a maioria dos trabalhadores da farmácia. O quadro não farmacêutico é composto pelos técnicos de farmácia ou pessoal que está devidamente habilitado para o fazer e que fornecem ajuda e assistência essenciais ao farmacêutico no decorrer da sua atividade (3).

É da competência do diretor técnico assumir a responsabilidade de todos os atos farmacêuticos praticados na farmácia, garantir que todos os utentes saiam da farmácia completamente esclarecidos, promover o uso racional de medicamentos, assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica apenas sejam dispensados a utentes que não possuam receita em situações devidamente justificadas, garantir a qualidade do estado de conservação dos medicamentos dispensados, garantir a higiene da farmácia, assegurar um bom aprovisionamento, zelar para que o pessoal mantenha o asseio e higiene constantes e assegurar o cumprimento de todas as regras deontológicas. O diretor técnico é coadjuvado diariamente pelos farmacêuticos e técnicos de farmácia que nela existem (3).

É dever do farmacêutico de oficina, em geral:

- Colaborar com os restantes colegas para o uso seguro, eficaz e racional do medicamento;
- Assegurar que, aquando da dispensa de medicamentos, o utente recebe toda a informação que necessita;
- Dispensar o medicamento correto a cada utente segunda a prescrição médica;
- Permitir ao utente tomar a decisão mais consciente relativamente aos seus medicamentos;
- Assegurar a máxima qualidade dos serviços que presta diariamente;
- Atuar de modo a promover a conservação do meio ambiente;
- Recusar todas e quaisquer interferências ao exercício da sua atividade sempre que postos em causa aspetos éticos e técnico-científicos;
- Manter o sigilo profissional de todos os factos que tenha conhecimento no decorrer da sua atividade (1).

É portanto imperativo que o farmacêutico cumpra todos os seus deveres pois só assim poderá fornecer um serviço de qualidade à população que o procura.

#### **1.2.4 Documentação científica e suporte informático**

Para que o farmacêutico tenha, no ato da dispensa de medicamentos acesso a todas as informações relativas aos medicamentos em causa, como por exemplo: interações farmacológicas, posologia, contraindicações, indicações terapêuticas, entre outros, a farmácia é obrigada a ter um Prontuário Terapêutico atualizado e o Resumo das Características dos Medicamentos (4). Além destes, a FSC tem ainda disponível nas suas

instalações: o Formulário Galénico Português (FGP), o Índice Nacional Terapêutico, o Guia Nacional de Medicamentos, o Simpósio Terapêutico, o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos e os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos e as Boas Práticas Farmacêuticas, entre outras. A FSC recebe também periodicamente diversas publicações, como por exemplo a revista da Ordem dos Farmacêuticos e a revista Farmácia Distribuição.

A FSC possui computadores equipados com o programa Sifarma 2000, que fornece ao farmacêutico informação mais rapidamente e diminui o tempo de procura do medicamento, permitindo também que o farmacêutico dedique mais tempo ao atendimento. Este programa não só ajuda no atendimento, mas também possibilita que cada produto seja individualizado podendo ser criada uma ficha com todas as informações relativas a movimentos de stock, vendas, compras, preços e informação científica detalhada para cada produto. Com a aquisição deste tipo de programas é muito mais fácil para a farmácia gerir os *stocks*, verificar se algum produto está ou não em falha ou se é muito ou pouco vendido bem como fazer o pedido das encomendas diárias aos fornecedores conforme as necessidades. Com o Sifarma 2000 existe ainda a possibilidade de criação de fichas para os utentes. Essas fichas vão conter os dados pessoais do utente e vão possibilitar a realização de vendas a crédito, quer sejam elas vendas suspensas ou não, para que desta forma a aquisição de medicamentos urgentes por utentes assíduos da farmácia possa ser efetuada.

## 1.3 Aprovisionamento e armazenamento

### 1.3.1 Gestão de encomendas

O farmacêutico deve ter conhecimento e noção dos produtos que são mais vendidos na farmácia, devendo também ter em conta a sua publicidade, sazonalidade, procura, necessidade e preferência dos clientes ou problemas de saúde mais prevalentes na população onde a farmácia está inserida. Para assegurar que os utentes que se dirigem à farmácia possam ter opção de escolha sobre os medicamentos que tomam, todas as farmácias são obrigadas a ter, pelo menos, 3 medicamentos, de cada grupo homogêneo, de entre os 5 com preço de venda ao armazém (PVA) mais baixo (5). É também importante que o farmacêutico responsável pela gestão de *stocks* e de encomendas tenha em conta o espaço disponível para armazenar os seus produtos.

É portanto, nos dias que correm e com a atual situação económica, cada vez mais importante uma eficaz e controlada gestão de encomendas e *stocks*, sendo necessário, para tal, saber escolher o fornecedor que oferece melhores regalias e avaliar quais os produtos que são mais e os que são menos necessários ou requeridos na farmácia. A gestão de todos os produtos torna-se, assim, uma das tarefas mais importantes e com mais impacto na gestão de uma farmácia de oficina.

### **1.3.1.1 Realização de encomendas**

No que diz respeito à realização de encomendas, a FSC lida diariamente com 3 fornecedores: PLURAL, Alliance Healthcare e Udifar, sendo o primeiro o fornecedor principal e prioritário. É através do programa Sifarma 2000 que todos os dias são feitas 3 encomendas: uma até às 13 h, outras até às 16 h e a última até às 22 h.

As listas de aquisição dos produtos são criadas automaticamente através do programa Sifarma 2000 tendo em conta as faltas e os medicamentos que foram vendidos até ao momento. Esta lista é gerida consoante os *stocks* máximo e mínimo que devem ser predefinidos na ficha do produto pelo diretor técnico ou pelo farmacêutico adjunto. Caso o *stock* máximo e mínimo de um determinado produto for nulo, esse produto não entrará para a lista de faltas e portanto, não será pedido na encomenda.

Antes da hora do envio da encomenda ao fornecedor o farmacêutico responsável pela realização das encomendas deve analisar a proposta de aquisição e efetuar as alterações que achar necessárias, quer sejam elas a eliminação de um produto do pedido quer seja a alteração do pedido de um produto específico de um fornecedor para outro. Após confirmação, o farmacêutico aprova a encomenda e envia-a ao fornecedor.

Além das encomendas diárias, sempre que necessário, podem ser feitas encomendas que necessitem de confirmação de *stock* no armazenista ou que são feitas posteriormente à encomenda diária. Essas encomendas podem ser feitas através do telefone diretamente ao fornecedor ou no programa Sifarma 2000 através das encomendas instantâneas.

Podem também fazer-se encomendas diretamente aos laboratórios de produtos que não se sejam disponibilizados nos fornecedores, os quais seja necessário haver um *stock* maior desse produto ou que financeiramente seja mais rentável. Produtos de dermocosmética, fitoterapia ou até mesmo medicamentos genéricos, entre outros, podem ser adquiridos através dos representantes comerciais de cada marca.

### **1.3.1.2 Receção e verificação de encomendas**

Assim que os fornecedores entregam as encomendas na farmácia é necessário conferir que a encomenda veio acompanhada pela fatura ou guia de remessa, que as quantidades estão corretas, que os produtos vêm em boas condições e verificar quais os medicamentos em falta. À medida que se vão conferindo as aspetos anteriormente mencionados é dada entrada de cada produto no sistema e feita a sua arrumação no local apropriado. Os medicamentos que necessitam de condições especiais de armazenamento, como é o caso dos medicamentos de frigorífico devem ser verificados primeiro para não comprometer a sua estabilidade.

No caso de matérias-primas para a produção de medicamentos manipulados devem ser acompanhadas do respetivo boletim de análise de forma a garantir a sua qualidade.

A receção de encomendas tem de ser feita cuidadosamente e quem a faz tem de estar atento aos pormenores anteriormente referidos, caso contrário pode gerar erros de *stock* ou fazer com que a farmácia tenha prejuízo financeiro.

### 1.3.2 Marcação de preços e controlo de validades

O preço de “medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados é fixado por decreto-lei” de acordo com o artigo nº103 do Decreto de lei 176/2006 de 30 de Agosto e, como tal, são rececionados na farmácia com o seu preço de venda ao público (PVP) já definido (6). O PVP de um medicamento é composto por:

- Preço de venda ao armazenista (PVA),
- Margem de comercialização do distribuidor grossista,
- Margem de comercialização do retalhista,
- Taxa sobre a comercialização de medicamentos (7).

O artigo nº11 do Decreto de Lei nº112/2011 define as margens de comercialização quer para armazenistas quer para as farmácias. No caso da farmácias, estas margens encontram-se definidas por escalões, sendo o escalão mínimo os medicamentos com PVA até 5 euros e o escalão máximo os medicamentos com PVA superior a 50 euros. A cada escalão é conferida uma margem calculada sobre o PVA (7).

Os demais produtos, chamados produtos de venda livre, são marcados aquando da receção das encomendas. A estes produtos é-lhes atribuído um preço consoante as margens estabelecidas pela FSC, preço de aquisição do produto e consoante o seu IVA. Quando estão a ser rececionadas as encomendas, o Sifarma 2000 gera automaticamente etiquetas e imprime-as assim que a receção da encomenda é finalizada. Os produtos são então etiquetados e guardados.

O prazo de validade de um qualquer medicamento ou produto de saúde é entendido como o período a partir do qual o fabricante do produto ou medicamento não consegue garantir a sua estabilidade, eficácia, segurança ou qualidade. Assim sendo, o produto não poderá ser dispensado ao público se ultrapassado o seu prazo de validade ou quando este expire no decorrer do tratamento. O controlo das validades é, por isso, uma questão muito importante para garantir a qualidade dos produtos existentes na farmácia. Para que este controlo seja feito adequadamente, na FSC todos os meses é impresso um documento que contém uma lista completa dos produtos cuja validade termina num prazo de dois meses. A pessoa responsável pelo controlo das validades procede à retirada dos produtos do armazenamento e formula uma nota de devolução ao fornecedor, podendo também ser analisada a capacidade de escoamento do produto. Caso o prazo de validade do produto não corresponda ao da listagem, este parâmetro é corrigido na ficha do produto.

### 1.3.3 Armazenamento

É importante que na farmácia haja um armazenamento orientado, organizado e lógico para que os produtos sejam facilmente encontrados. Na FSC, os produtos, independentemente do local onde estão guardados, encontram-se organizados por ordem alfabética, da dose mais baixa para a mais alta e da validade mais curta para a mais alargada segundo a ordem *first in-first out*.

Para assegurar o máximo de arrumação a FSC tem os seus produtos separados num armário de gavetas compartimentadas e deslizantes para armazenamento de:

- Medicamentos sujeitos a receita médica de administração oral, que incluem comprimidos e cápsulas;
- Pomadas de tamanho pequeno e médio;
- Supositórios;
- Medicamentos de uso veterinário;
- Colírios;
- Pomadas oculares;
- Gotas;
- Medicamentos ginecológicos;
- Injetáveis
- Carteiras.

A FSC possui também prateleiras basculantes que armazenam de uma forma organizada:

- Xaropes;
- Pomadas de maiores dimensões;
- Loções;
- Produtos de monitorização da diabetes (lancetas e tiras da glicémia);
- Ampolas;
- Soros;
- Produtos corporais;
- Elixires.

Os produtos que necessitam refrigeração são adequadamente guardados no frigorífico e retirados apenas quando necessário. No piso superior da farmácia existe um armazém para os excedentes de reforço organizado por armários. Sempre que falte *stock* nos compartimentos principais da farmácia esses produtos são repostos com os produtos guardados em armazém tendo sempre em conta o seu prazo de validade.

As vitrinas e armários com gavetas que existem na área de atendimento ao público são utilizadas para a arrumação dos produtos de venda livre como é o caso dos produtos de dermocosmética, parafarmácia, produtos nutracêuticos, entre outros. No que diz respeito aos

produtos de dermocosmética, estes estão arrumados nestas áreas encontrando-se separados de acordo com a sua marca e, dentro desta, divididas pela gama a que pertencem, sendo assim fácil identificar qualquer produto.

Para garantir a estabilidade físico-química dos produtos recebidos, a FSC possui termohigrómetros tanto nos dois pisos de armazenamento como no sistema de frio. Os valores registados feitos por estes dispositivos são analisados mensalmente e arquivados na farmácia para a eventualidade de uma inspeção.

### 1.3.4 Devoluções

Pode haver necessidade de proceder à devolução, justificada, de um ou mais produtos por várias razões, entre as quais:

- Recomendação do Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P. (INFARMED) ou do titular da autorização de introdução no mercado (AIM);
- Produtos recebidos que não encomendados e que vieram por engano ter à farmácia;
- Produtos que foram encomendados mas que vieram em quantidades acima das encomendadas;
- Produtos danificados no transporte;
- Produtos recebidos com validade reduzida;
- Produtos faturados a um preço incorreto;
- Produtos existentes na farmácia em vias de expirar (8).

Caso a farmácia se depare com alguma destas situações procede à criação de uma nota de devolução através da opção “Gestão de Devoluções” do programa Sifarma 2000. Nesta opção introduz-se o código do produto, a quantidade que se quer devolver, o motivo da devolução, a identificação da farmácia e a data em que a devolução é feita. Os produtos são então devolvidos ao armazenista ou laboratório acompanhados de uma cópia da fatura e da nota de devolução.

Assim que o armazenista ou laboratório recebe a devolução tem o poder de decidir se aceita ou não essa mesma devolução. Caso o armazém ou laboratório não aceite o pedido de devolução feito pela farmácia os produtos são devolvidos, é efetuada uma quebra de *stock* e os produtos são depositados no contentor da VALORMED para serem incinerados. Caso os produtos devolvidos sejam aceites o armazenista ou laboratório procede à sua substituição.

## 1.4 Medicamentos e outros produtos de saúde

Não só a farmácia necessita de regulamentação, mas também os medicamentos e produtos de saúde que dela fazem parte. O Decreto de Lei nº176/2006 define medicamento como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. É também importante definir o conceito de medicamento de referência como todo o medicamento “autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos” (6).

A definição de medicamento não engloba todos os produtos existentes na farmácia, sendo por isso necessário definir todos os outros conceitos como: preparados oficinais, medicamentos sujeitos a legislação especial, como é o caso das substâncias psicotrópicas e estupefacientes, produtos de dermocosmética e higiene, produtos de fitoterapia, medicamentos de uso veterinário e dispositivos médicos. As definições destes conceitos são explorados mais à frente.

Para ajudar a sistematizar, organizar e facilitar a procura de medicamentos foram criados vários sistemas de classificação. Os dois sistemas de classificação mais usados em farmácia comunitária são: Classificação ATC e a Classificação farmacoterapêutica.

O sistema de classificação ATC foi inicialmente desenvolvido por investigadores noruegueses e adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1981. O objetivo deste sistema era o de, em conjunto com uma unidade de medição adequada, medir o uso de fármacos por todos os países e aumentar a qualidade no que diz respeito ao seu uso. Este sistema classificativo está ordenado consoante o efeito terapêutico do princípio ativo predominante de cada medicamento (9).

Neste sistema de classificação, as substâncias ativas dos medicamentos são divididas em grupos, consoante as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Cada grupo é subdividido em 5 diferentes níveis:

- Nível 1 - indica o grupo a que pertencem as substâncias ativas;
- Nível 2 - indica os subgrupos consoante as propriedades farmacológicas/terapêuticas das substâncias ativas;
- Níveis 3 e 4 - indica os subgrupos consoante as propriedades químicas/farmacológicas/terapêuticas das substâncias ativas;
- Nível 5 - indica o nome das substâncias químicas ativas (9).

Os grupos e subgrupos são codificados através do uso de letras e números como demonstra o exemplo seguinte:

- A - Trato digestivo e metabolismo (nível 1 - grupo anatómico);



- A10 - Fármacos usados na diabetes (nível 2 - subgrupo terapêutico);
- A10B - Fármacos usados na diminuição da glucose, exceto insulinas (nível 3 - subgrupo farmacológico);
- A10BA - Biguanidas (nível 4 - subgrupo químico);
- A10BA02 - Metformina (nível 5 - substância química) (9).

Cada código ATC tem de corresponder a uma só via de administração e dosagem, ou seja, se um medicamento existir em duas ou mais vias de administração e/ou dosagem esse medicamento irá ter tantos códigos ATC quantas vias de administração/dosagem (9).

Um outro sistema de classificação de medicamentos é o sistema de classificação farmacoterapêutica. Esta classificação foi homologada inicialmente a 12 de Outubro de 2004 através do Despacho nº21844/2004 tendo já sofrido alterações desde então. Esse mesmo despacho estabelece também uma correspondência entre a classificação farmacoterapêutica e a classificação ATC anteriormente mencionada (10).

Este sistema encontra-se presente no programa Sifarma 2000 agrupado consoante o nome e indicação terapêutica dos fármacos que dela fazem parte, ajudando assim aos profissionais de saúde à fácil e rápida identificação dos produtos ou dos grupos farmacoterapêuticos que procuram (10). A cada grupo constituinte desta classificação é atribuído um número e subdividido de forma semelhante ao exemplo que se segue:

#### **“Grupo 4 - Sangue”**

“4.1 - Antianémicos:

4.1.1 - Compostos de ferro;

4.1.2 - Medicamentos para tratamento das anemias megaloblásticas;

4.1.3 - Medicamentos para tratamento das anemias hemolíticas e hipoplásticas.

4.2 - Fatores estimulantes da hematopoiese.

4.3 - Anticoagulantes e antitrombóticos:

4.3.1 - Anticoagulantes:

4.3.1.1 - Heparinas;

4.3.1.2 - Antivitamínicos K;

4.3.1.3 - Outros anticoagulantes;

4.3.1.4 - Antiagregantes plaquetários;

4.3.2 - Fibrinolíticos (ou trombolíticos).”(10)

### **1.4.1 Medicamentos sujeitos a receita médica**

A dispensa de medicamentos é definida pelo Manual das Boas Práticas em Farmácia Comunitária como o “(...) ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos” Aquando da

dispensa de medicamentos “(...) o farmacêutico avalia a medicação dispensada, com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos (PRM), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação” (4).

Os medicamentos dispensados podem ser, segundo o artigo nº113 do Estatuto do Medicamento, divididos em medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) ou em medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Sendo que os MSRM podem ainda ser subdivididos em medicamentos de receita renovável, de receita especial ou de receita restrita (6).

São classificados como medicamentos sujeitos a receita médica aqueles que preenchem uma das seguintes condições:

- “Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- Se destinem a ser administrados por via parentérica” (6).

Para que possam ser dispensados, estes medicamentos tem de constar de prescrições, manuais ou eletrónicas, feitas segundo o modelo aprovado pelo Decreto de Lei nº15700/2012 de 10 de Dezembro de 2012 retratadas nas imagens presentes nos anexos I, II e III (11). No que diz respeito às receitas eletrónicas renováveis, estas são impressas em 3 vias da mesma receita com um prazo de validade de 6 meses ou podem também ser unitárias, com prazo de validade de 30 dias. As receitas manuais não podem possuir o carácter renovável (5). Sempre que possível, as receitas devem ser feitas via eletrónica de modo a diminuir os riscos aquando da prescrição e da dispensa dos medicamentos e de forma a facilitar a comunicação entre os profissionais de saúde (5, 12). Caso tal não seja possível, o médico prescriptor deve justificar o motivo pelo qual passa uma receita manual, sendo aceites uma das quatro hipóteses seguintes:

- Inoperacionalidade do sistema informático;
- Inadaptação do prescriptor;
- Prescrição no domicílio,
- Até 40 receitas/mês (5, 12).

Numa receita eletrónica têm de constar os seguintes dados: número da receita, identificação do médico prescriptor, dados do utente (nome, número de beneficiário e regime de participação), identificação do medicamento, posologia e duração do tratamento, participações especiais, número de embalagens a dispensar até a um máximo de 4 embalagens por receita e 2 embalagens por medicamento, data da prescrição e assinatura do médico prescriptor (5). No que diz respeito à identificação do medicamento ela pode ser feita

de duas formas: pela denominação comum internacional (DCI) ou pela marca. Caso a prescrição seja feita pela denominação comum internacional, esta deve indicar o nome da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e o Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM). Caso a prescrição seja feita pela marca deve indicar o nome comercial do medicamento e o número do registo do medicamento através de um código de barras (5).

No caso de se tratar de uma receita manual, para que o farmacêutico possa aceitar a receita têm de constar: a identificação do médico prescriptor e o local de prescrição, a razão pela qual a receita é manual e não eletrónica, os dados do utente de uma forma semelhante à das receitas eletrónicas, a identificação do medicamento através da DCI ou do nome da marca do medicamento, a dosagem, a forma farmacêutica e a dimensão da ou das embalagens, as participações especiais, a data de prescrição e a assinatura do médico prescriptor. As receitas manuais não podem conter rasuras, caligrafia ou cores de caneta diferentes e, como referido anteriormente, não podem ser renováveis (5).

Sempre que o farmacêutico recebe uma receita manual deve certificar-se da existência ou não de uma justificação técnica do médico prescriptor para um determinado medicamento. São aceites como justificações:

- a) Medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito, neste caso o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento que vem especificado na receita;
- b) Reação adversa prévia, em que, mais uma vez, o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento que vem especificado na receita;
- c) Continuidade de tratamento superior a 28 dias, e, neste caso, o utente pode optar por medicamentos do mesmo grupo homogéneo desde que tenham um PVP igual ou inferior ao indicado na receita (5, 12).

Após apresentação e verificação da receita assim como de todos os componentes atrás referidos procede-se à dispensa da medicação e ao preenchimento de todos os campos necessários através do programa Sifarma 2000. No decorrer do atendimento o farmacêutico deve proceder ao aconselhamento e à explicação da medicação respondendo sempre às questões que lhe possam ser colocadas pelo utente e devendo garantir que o utente percebe toda a informação que lhe foi transmitida sobre a utilização do(s) medicamento(s) podendo até recorrer à escrita ou a sinalética.

Após a finalização da venda, o farmacêutico deve garantir que no verso da receita consta: identificação da farmácia, assinatura do farmacêutico, data da dispensa dos medicamentos, preço total dispensado incluindo o valor total da receita, valor ao encargo do utente e valor ao encargo do estado, espaço dedicado para as possíveis declarações do doente (“Declaro que me foram dispensadas as nn,nn embalagens de medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização” ou “Declaro que não exerci direito de opção” ou “Declaro que exerci o direito de opção para medicamento com preço superior ao 5.º mais barato” ou “Declaro que exerci direito de opção por medicamento mais barato que o prescrito para continuidade terapêutica de tratamento superior a 28 dias”), número de

registo dos medicamentos em caracteres e códigos de barras, assinatura do utente e carimbo da farmácia (5, 11). No anexo III está presente um exemplo do que deve vir impresso na parte de trás da receita.

A medicação é então entregue ao utente, acompanhada pela respetiva fatura e guia de tratamento ou outra informação relevante sobre os medicamentos prescritos que possa existir na FSC. É hábito na FSC proceder-se à revisão das receitas e da medicação dispensada pelo menos durante o próprio dia da venda, de forma a salvaguardar erros e, caso ocorram, o utente possa ser contactado com a maior urgência possível.

#### **1.4.1.1 Medicamentos genéricos**

Entende-se por medicamento genérico aquele que tem “a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” (6).

Todas as farmácias são obrigada a ter, pelo menos, 3 medicamentos de cada grupo homogêneo de entre os 5 mais baratos para que o utente possa ter a liberdade de escolha (5). Assim que uma receita prescrita por DCI chega à farmácia, o farmacêutico deve perguntar ao utente se pretende o medicamento genérico ou se prefere optar pelo medicamento de marca explicando-lhe quais as diferenças entre os dois. Caso o utente prefira o medicamento genérico, este pode ainda optar pelo laboratório ou simplesmente escolher o medicamento de valor mais baixo.

#### **1.4.1.2 Comparticipações**

De forma a facilitar o acesso à saúde e aos medicamentos por parte dos utentes do Sistema Nacional de Saúde (SNS), o Estado Português criou um sistema de comparticipações dividido em 4 escalões (13). Não faz parte dos objetivos do Estado que este esquema de comparticipações provoque um estímulo à sobreutilização medicamentosa, mas sim que ajude a população portuguesa no acesso aos medicamentos (14).

Os medicamentos que integram cada escalão fazem parte de grupos e subgrupos farmacoterapêuticos regulados e fixados pela Portaria nº924-A/2010 de 17 de Setembro de 2010 (14). A comparticipação de medicamentos está condicionada quer pela “demonstração técnico-científica do seu valor terapêutico acrescentado” quer pela “demonstração da sua vantagem económica” (15). As percentagens das comparticipações são distribuídas pelos diferentes escalões da seguinte forma:

- Escalão A - 90 % sobre o valor do PVP;
- Escalão B - 69 % sobre o valor do PVP;
- Escalão C - 37 % sobre o valor do PVP;
- Escalão D - 15 % sobre o valor do PVP (5, 13, 15).

No entanto, este não é o único regime de comparticipações. Ao nível do receituário podem aparecer três situações que indicam ao farmacêutico se o utente faz parte do regime geral de comparticipações, do regime de pensionistas reformados ou de um outro regime especial de comparticipações (5, 16). No sítio do regime de comparticipação pode aparecer:

- Vazio - o que indica que o utente em causa faz parte do regime geral de comparticipações do SNS;
- Um “R” - que indica que o utente em causa é reformado pensionista abrangido pelo artigo nº19 do decreto de Lei nº48-A/2010, ou seja, neste caso todos os medicamentos do escalão A tem uma comparticipação adicional de 5 % enquanto os medicamentos dos escalões B, C e D tem uma comparticipação adicional de 15 % (5, 13, 16);
- Um “O” - que indica que o utente em causa pertence a um outro regime especial de comparticipações identificado pela presença de diploma legal (5, 16).

Os regimes especiais de comparticipação existem devido à existência de uma determinada patologia ou quando estamos perante um grupo especial de utentes (13). As percentagens de comparticipação variam consoante os regimes especiais no que diz respeito aos medicamentos comparticipados e à percentagem da sua comparticipação. É de notar que, no caso de algumas doenças, estas comparticipações são válidas apenas caso as prescrições sejam feitas por médicos especialistas. A tabela abaixo resume toda a informação que o farmacêutico deve considerar quando se depara com uma receita deste tipo (tabela I).

Estudo da toxicidade da trazodona e do hipericão em células hepáticas e intestinais

Tabela I - Comparticipações de medicamentos em regime de comparticipação especial.

Regime	%	Âmbito	Médico Prescritor	Legislação
Paramiloidose	100	Todos os medicamentos	Todos	Portaria nº4521/2001(17)
Lúpus, hemofilia e hemoglobinopatias	100	Apenas os medicamentos comparticipáveis	Todos	Portaria nº11387A/2003 (18)
Doença de Alzheimer	37	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº13020/2011 (2ª série), de 20 de setembro	Neurologista ou Psiquiatra	Despacho nº 13020/2011 (19)
Psicose maníaco-depressiva	100	Priadel (carbonato de lítio)	Todos	Despacho nº 21094/99 (20)
Doença inflamatória intestinal	90	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº1234/2007 (2ª série), de 29 de dezembro de 2006	Médico especialista	Despacho nº 1234/2007 (21)
Artrite reumatóide e espondilite anquilosante	69	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº14123/2009 (2ª série), de 12 de junho	Todos	Despacho nº 14123/2009 (22)
Dor oncológica moderada a forte	90	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº10279/2008 (2ª série), de 11 de março de 2008	Todos	Despacho nº 10279/2008 (23)
Dor não oncológica moderada a forte	90	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº10280/2008 (2ª série), de 11 de março de 2008	Todos	Despacho nº 10280/2008 (24)
Procriação medicamente assistida	69	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº10910/2009, de 22 de abril	Todos	Despacho nº 10910/2009 (25)
Psoríase	90	Medicamentos indicados para o tratamento da psoríase	Todos	Lei nº6/2010 (26)

No sentido de desenvolver e implementar programas para o controlo da diabetes, em 1998, o Estado Português criou, um programa de colaboração entre o Ministério da Saúde e os diferentes parceiros do sector. Através deste programa foi possível fixar um valor máximo de comparticipação de 85 %, deduzido no PVP, no que diz respeito a tiras de teste para o controlo da diabetes mas também um valor máximo de comparticipação de 100 % para agulhas, seringas e lancetas que pudessem ser usadas por diabéticos no controlo da sua patologia (27). A 22 de Março de 2013 foi feita a última atualização deste programa através

do Despacho nº4294-A/2013 que veio estabelecer uma redução de 15 % sobre os PVP's fixados anteriormente para tiras de teste de glicemia mas também de cetonemia e cetonúria assim como para agulhas, lancetas e seringas usadas na diabetes (28).

Podem também existir casos de utentes pertencentes a organismos complementares ao SNS. São exemplos desses casos os trabalhadores da Portugal Telecom, da EDP Sã-Vida, da Caixa Geral de Depósitos ou bancários sindicalizados. Para que estas comparticipações sejam feitas e aceites deve tirar-se uma cópia da receita juntamente com o cartão de beneficiário. Após a introdução de todos os medicamentos e indicação do organismo pertencente e aquando do término da compra o programa Sifarma irá, automaticamente, pedir que se introduza na impressora a cópia da receita com o cartão correspondente. Desta forma ficará impresso, no verso da cópia da receita, um documento de faturação que faz prova da compra.

De acordo com a Circular Normativa nº13 do dia 1 de Abril de 2013 procedeu-se à transferência dos beneficiários da Direção Geral de Proteção Social dos trabalhadores da Função Pública, Assistência em Doença aos Militares das Forças Armadas, do Sistema de Assistência na doença da Polícia de Segurança Pública e do Sistema de Assistência na doença da Guarda Republicana para o SNS. Apartir desta data todos os organismos anteriormente mencionados deixaram de constituir organismos diferenciados passando a ser também eles abrangidos pelo Sistema Nacional de Saúde (29).

#### **1.4.1.3 Medicamentos especiais**

Uma receita especial é toda aquela que contém uma substância classificada como psicotrópica ou estupefaciente, que possa dar origem a abuso medicamentoso ou que para acautelar problemas futuros e pela sua novidade deve ser incluído nesta categoria (6). Os medicamentos presentes neste tipo de receitas sofrem um controlo especial e mais apertado que os demais medicamentos e, como tal, apenas podem ser dispensados perante receita médica ou médico-veterinária conforme o modelo de receita aprovado (30). Estes medicamentos têm de ser prescritos numa receita, separadamente de outros medicamentos não considerados psicotrópicos ou estupefaciente, que possam ser prescritos pelo mesmo médico na mesma data.

Para poder fazer a correta dispensa da receita, o farmacêutico deve verificar a identidade do adquirente, registando o seu nome, morada, idade e número e data do bilhete de identidade carta de condução ou outro documento de identificação, só sendo aceitáveis, para efeitos de identificação, documentos com fotografia do seu titular que correspondam ao adquirente da receita. Para além disso, deve também ficar registado o nome e morada do doente, que pode ou não ser igual à do adquirente, o nome do médico prescritor e o número da receita em causa. Está interdito o levantamento de medicamentos presentes em receitas deste tipo a todos os indivíduos menores de 18 anos ou a indivíduos que padeçam de doença mental (30).

Na farmácia deve permanecer, num prazo de 3 anos após a dispensa de medicamentos de receitas especiais, o duplicado da receita anexado aos documentos de psicotrópicos que o

Sifarma 2000 imprime automaticamente no final da venda. Como já é comum nas demais receitas, o adquirente deve assinar o verso da receita como comprovativo do levantamento dos medicamentos que a compõem (30).

A farmácias devem enviar ao INFARMED uma relação dos estupefacientes vendidos para serem usados em regimes terapêuticos trimestralmente (31). Devem também ser enviados, anualmente, os registos de entradas e saídas deste tipo de substâncias. Estes registos devem ser encerrados no dia 31 de Dezembro de cada ano pelo diretor técnico da farmácia (30).

### **1.4.2 Medicamentos não sujeitos a receita médica**

De acordo com o artigo nº115 do decreto de Lei nº176/2006 são considerados medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) todos aqueles que não preenchem as condições previstas para serem classificados como MSRM indicados anteriormente (6).

Para serem dispensados, estes medicamentos podem ser prescritos por médicos ou aconselhados por farmacêuticos ou até mesmo solicitados pelo utente. Como tal, não necessitam de receita para serem dispensados não sendo também comparticipáveis pelo Estado Português (6).

### **1.4.3 Vendas suspensas e a crédito**

Em caso de urgência, podem ser dispensados medicamentos sujeitos a receita médica sem apresentação da mesma. Segundo o Manual de Boas Práticas em Farmácia Comunitária, considera-se que a cedência urgente de medicamentos consiste na “avaliação e disponibilização de medicação que um doente necessita em condições de emergência” tendo o farmacêutico conhecimento do seu perfil farmacoterapêutico (4).

Dada a possibilidade de criação de fichas aos utentes mais assíduos da FSC através do programa Sifarma 2000 é facilitado o processo de cedência urgente de medicamentos, ou como designado vulgarmente, venda suspensa. Este tipo de vendas ficam registadas na ficha de cada utente, assim que o utente tem acesso à receita médica referente aos medicamentos suspensos dirige-se à farmácia e regulariza a sua situação pagando nessa altura o valor dos medicamentos já com o desconto da comparticipação.

As vendas suspensas são executáveis mesmo que o utente não tenha ficha na farmácia. Neste caso, o utente não tem direito ao crédito e tem de pagar a totalidade do valor do medicamento no ato da dispensa. Assim que o utente tenha acesso à receita dirige-se à farmácia e regulariza a sua situação, neste caso o farmacêutico responsável pelo atendimento devolve ao utente o dinheiro correspondente ao valor da comparticipação.



## **1.4.4 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

### **1.4.4.1 Dermocosmética, cosmética e higiene**

Segundo o artigo nº2 do Decreto de Lei nº 113/2010 de 21 de Outubro de 2010 define-se produto cosmético como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir odores corporais” (32).

Os produtos de cosmética devem ser seguros e previsíveis devendo apresentar um risco-benefício favorável à sua utilização e à saúde humana, não podendo colocar em causa a saúde de quem os utiliza (33). É da responsabilidade do INFARMED garantir a segurança, eficácia e qualidade deste tipo de produtos e supervisionar o mercado onde elas se inserem (34).

Nas prateleiras da área de atendimento ao público da FSC existe uma variada gama de cosméticos de diferentes marcas, como por exemplo: Avène, Aderma, La Roche-Posay, Uriage, Roc, Ducray, Klorane, Vichy, Mustella, Lutsine, Sense, Babe, Neutrogena e D’Aveia. O utente pode escolher, desta grande variedade de produtos, os que prefere e mais falta lhe fazem de entre as linhas de cremes de rosto e corpo, maquilhagem, protetores solares, linhas para bebés e produtos para tratamento capilar.

O farmacêutico deve recorrer aos seus conhecimentos para analisar e avaliar a situação do utente de forma a poder aconselhar-lhe os produtos mais adequados para a resolução do problema em questão. Para que o farmacêutico possa fazer um bom aconselhamento, este deve estar constantemente atualizado sobre a composição dos produtos e a sua maneira de utilização, para que se possam evitar possíveis alergias ou o agravamento do problema.

### **1.4.4.2 Dietéticos**

Consideram-se produtos dietéticos para alimentação especial todos os “géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial (...) que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas” (35). As pessoas a quem se destinam este tipo de alimentos são: pessoas com problemas metabólicos, pessoas em “condições fisiológicas especiais e que, por isso, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos” ou destinadas a lactentes ou crianças pequenas em bom estado de saúde (35). Todos os géneros alimentícios que se destinam à alimentação especial devem ser formulados com um objetivo nutricional específico e devem obedecer às regras aplicáveis aos géneros alimentícios podendo ser-lhes adicionadas vitaminas, sais minerais, aminoácidos e outras substâncias.

Estes géneros alimentícios incluem uma grande variedade de produtos como é o caso dos produtos pré-preparados para lactentes, leites de transição, alimentos para bebés, produtos destinados ao controlo de peso, alimentos e/ou suplementos para, por exemplo, desportistas ou diabéticos, e também alimentos dietéticos com fins medicinais específicos.

De todos estes produtos destinados à alimentação, os mais vendidos são provavelmente os que se destinam à alimentação infantil. Na FSC existem vários produtos adaptados à idade e ao estado de desenvolvimento do bebé. No que diz respeito ao leite, este pode ser escolhido de acordo com a idade do bebé: destinado a lactentes, para bebés dos 0 aos 6 meses, para o estado de transição, para bebés dos 6 aos 12 meses e de crescimento para bebés dos 12 aos 36 meses ou destinado a corrigir disfunções existentes como é o caso dos leites hipoalergénicos, antirregurgitantes, anticólicas, antidiarreicos, anti-obstipação e fórmulas especiais, que incluem o leite em pó sem lactose e as fórmulas hidrolisadas.

Podemos também encontrar, dentro da categoria dos produtos complementares à alimentação, as farinhas lácteas e não lácteas, com ou sem glúten, os boiões de fruta e as sopas e dentro dos produtos não alimentícios destinados a lactentes, bebés e crianças encontram-se os biberões e as chupetas, entre outros.

#### **1.4.4.3 Fitoterapia e suplementos**

Por lei, consideram-se terapias não convencionais, todas aquelas que “partem de uma base fisiológica diferente do modo convencional e aplicam processos específicos de diagnóstico e terapêuticos próprios”. São considerados nesta categoria práticas como: acupuntura, homeopatia, osteopatia, naturopatia, fitoterapia e quiropraxia (36).

Estas terapêuticas seguem o princípio de direito individual de opção, defesa da saúde pública, defesa dos seus utilizadores e do seu bem-estar e também promoção da investigação científica (36).

O Decreto de Lei nº176/2006 define medicamento à base de plantas como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” (6). Estes produtos incluem produtos para alívio de distúrbios gastrointestinais, produtos de emagrecimento, para a fadiga ou cansaço ou para alívio de ansiedade e indução do sono.

Na FCS são também dispensados alguns suplementos alimentares como vitaminas, minerais, antioxidantes, estimulantes e ácidos gordos. Estes suplementos são definidos pelo Decreto de Lei nº136/2003 como géneros alimentícios “que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinados nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido,

frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou em pó que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” (37).

Também aqui o farmacêutico deve ter a capacidade de aconselhar o produto que mais se adequa às necessidades de cada utente, e, para tal, tem de ter presente a composição de cada produto e as suas principais indicações bem como as potenciais interações que possam existir com outros medicamentos que o utente possa estar a tomar.

#### **1.4.4.4 Medicamentos de uso veterinário**

Segundo o Decreto de Lei nº148/2008, um medicamento de uso veterinário (MUV) é “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica capaz de restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (38).

A venda destes medicamentos pode ser feita em farmácias ou outras entidades autorizadas para o efeito dependendo da autorização da direção-geral de alimentação e veterinária (DGAV). De acordo com a sua dispensa, estes medicamentos podem ser classificados em: medicamentos não sujeitos receita médico-veterinária, medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária ou medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários (38).

São considerados medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária aqueles cuja administração não requer técnica específica, cujo princípio ativo não constitui risco direto ou indireto para o animal e/ou pessoa que o administra, não tem efeitos adversos graves, não tem contra indicações similares aos medicamentos sujeitos a receita médico-veterinário e não necessita de condições especiais de conservação. Os medicamentos que não cumpram estas especificações são sujeitos a receita médico-veterinária. Os medicamentos de usos exclusivo por médico-veterinário apenas podem ser cedidos pelos mesmos e como tal não podem ser vendidos em farmácia comunitária (38).

Além dos MUV, podem também ser dispensados produtos de uso veterinário (PUV), que têm na sua composição uma “substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas, destinada aos animais, para promoção do bem-estar e estado higio-sanitário, coadjuvando ações de tratamento, de profilaxia ou de manejo zootécnico, designadamente o da reprodução, ao diagnóstico médico-veterinário, ao ambiente que rodeia os animais, designadamente às suas instalações”. Fazem parte da categoria de PUV os “coadjuvantes de ações de tratamento ou de profilaxia nos animais, reguladores de condições adequadas no ambiente que rodeia os animais, designadamente os de ação desodorizante, produtos destinados à higiene” excluindo-se “os produtos destinados à alimentação animal, designadamente os alimentos compostos e os alimentos para animais com objetivos nutricionais específicos, (...) os produtos de efeito biocida para uso veterinário” para animais e instalações (39).

Na FSC os MUV e PUV estão armazenados em local próprio e separados dos demais medicamentos de uso humano. Além disso, todas as caixas possuem inscrição “uso veterinário” num fundo verde para que não sejam confundidas. A FSC não possui muito *stock* e uma grande variedade de medicamentos e produtos de uso veterinário sendo o procedimento normal encomenda dos produtos requeridos pelo utente caso não constem do inventário.

#### 1.4.4.5 Dispositivos médicos

Fala-se de dispositivo médico sempre que se está perante um “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado (...) a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico” (40). Embora o “principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos”, a função destes dispositivos pode “ser apoiada por esses meios (...) para fins de, diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença ou compensação de uma lesão” (40). Estes equipamentos podem ser classificados consoante o seu risco em:

- Classe I - baixo risco;
- Classe IIa e IIb - médio risco;
- Classe III - alto risco.

Esta classificação depende da duração de contacto do dispositivo com o corpo humano, da invisibilidade deste aquando aplicado no corpo humano, da anatomia afetada pela sua utilização e dos potenciais riscos decorrentes da sua conceção técnica e do seu fabrico (40).

Na FSC existem diversos dispositivos médicos como o caso de produtos ortopédicos: colares, cervicais, moletas e talas ou outros produtos como pensos, gazes e compressas, produtos para tratamento e desinfeção de feridas, sacos de ostomia e coletores de urina, dispositivos para administração parentérica, agulhas e seringas ou até mesmo escovas de dentes e outros produtos de higiene oral.

#### 1.4.5 Manipulados e preparações medicamentosas

Numa farmácia de oficina podem ser feitas preparações de pequena escala, os chamados medicamentos manipulados. Esta prática encontra-se restrita ao farmacêutico, sendo ele o único profissional de saúde responsável e com capacidade técnico-científica suficiente para preparar este tipo de medicamentos.

Segundo o Decreto de Lei nº95/2004 de 22 de Abril de 2004, um medicamento manipulado é toda e “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. De acordo com esta definição, podemos ainda distinguir mais dois conceitos, o conceito de fórmula magistral que é tida como todo o “medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica

que especifica o doente a quem o medicamento se destina” e o conceito de preparado oficial definido como “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”.

Como os demais medicamentos, os medicamentos manipulados podem ser dispensados perante receita médica, devendo estes ser prescritos isoladamente de outros medicamentos. Para que um medicamento manipulado possa ser compartilhado, na receita tem de constar a substância ou substâncias ativas com a indicação das suas concentrações assim como a indicação dos excipientes a usar e a forma farmacêutica pretendida. No entanto, nem todos os medicamentos manipulados são compartilhados. Podem ser objeto de participação pelo SNS manipulados que cumpram as condições seguintes:

- “Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida;
- Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria”(5, 41).

No anexo do Despacho nº18694/2010 está presente uma listagem de todos os medicamentos compartilháveis, no qual consta ainda a percentagem de participação que é igual para todos, 30 %. Não são compartilháveis prescrições médicas que indiquem as marcas dos medicamentos (41).

A Portaria nº769/2004 de 1 de Julho de 2004 regulamenta o cálculo do PVP relativo aos medicamentos manipulados. Esta portaria define que deve ser calculado separadamente: o cálculo dos honorários (VH), o cálculo do valor das matérias-primas (VMP) e o cálculo do valor dos materiais de embalagem (VME). O preço de venda ao público é depois calculado através da seguinte fórmula (42):

$$(VH + VMP + VME) \times 1.3$$

Todas as operações relativas à produção, acondicionamento, rotulagem e controlo de qualidade de medicamentos manipulados devem ser efetuadas num espaço adequado no interior da farmácia. O laboratório tem de ser feito de forma a evitar o risco de contaminações e deve estar devidamente iluminado e climatizado, o material que o constitui deve ser facilmente lavável, desinfetável ou esterilizável e mantido sempre em bom estado de limpeza e conservação. Os aparelhos de medida devem estar sempre calibrados e devem ser controlados periodicamente de forma a garantir a sua exatidão e precisão, sendo que os controlos feitos sobre estes aparelhos devem ser registados e arquivados (43).

A Deliberação nº1500/2004 de 7 de Dezembro de 2004 define qual o equipamento mínimo obrigatório que deve existir num laboratório de preparação de manipulados e preparações extemporâneas de uma farmácia:

- Alcoómetro;

- Almofarizes de vidro e de porcelana;
- Balança de precisão com sensibilidade ao miligrama;
- Banho de água termostaticado;
- Cápsulas de porcelana;
- Copos de várias capacidades;
- Espátulas metálicas e não metálicas;
- Funis de vidro;
- Matrizes de várias capacidades;
- Papel de filtro;
- Papel indicador pH universal;
- Pedra para a preparação de pomadas;
- Pipetas graduadas de várias capacidades;
- Provetas graduadas de várias capacidades;
- Tamises FPVII, com abertura de malha 180  $\mu$ m e 355  $\mu$ m (com fundo e tampa);
- Termómetro (escala mínima até 100°C);
- Vidros de relógio.

#### **1.4.5.1 Matérias-primas**

Toda e qualquer matéria-prima que possa ser usada para a manipulação de medicamentos em farmácia comunitária tem de estar de acordo com as exigências da monografia respetiva, devendo constar da Farmacopeia Portuguesa ou de outros estados que abrangem a Farmacopeia Europeia, devem ser compradas a fornecedores autorizados pelo INFARMED e devem sempre fazer-se acompanhar do boletim de análise para que se possa comprovar que satisfazem todas as exigências requeridas e que são produtos de qualidade (43, 44).

Assim que as matérias-primas entram na farmácia o farmacêutico deve assegurar-se da sua qualidade. Para tal, deve verificar que o boletim de análise está em concordância com as exigências da monografia do produto em causa, verificar se a matéria-prima que encomendou é a mesma que lhe foi enviada, deve também verificar a integridade da embalagem na qual a matéria-prima vem acondicionada e verificar se essa embalagem está em boas condições de higiene e de conservação (43).

Todas as embalagens onde estes produtos vêm acondicionados devem ter um rótulo que indique:

- “Identificação da matéria-prima;
- Identificação do fornecedor;
- Número do lote;
- Condições de conservação;
- Precauções de manuseamento;
- Prazo de validade” (43).

Caso as matérias-primas não se encontrem em condições de ser utilizadas quer porque já ultrapassaram o prazo de validade, quer porque foram rejeitadas aquando da sua receção, estas devem ser destruídas ou devolvidas o mais rapidamente possível (43).

No que diz respeito ao material das embalagens onde se colocam os manipulados já preparados, estas não devem ser incompatíveis com os componentes de que é feito o manipulado nem devem alterar a sua qualidade, devendo, de preferência, satisfazer as exigências da Farmacopeia Portuguesa ou de outros estados que abrangem a Farmacopeia Europeia (43).

#### **1.4.5.2 Técnicas Aplicadas**

Antes da preparação do medicamento manipulado o farmacêutico tem de se assegurar da segurança do medicamento (dosagens, incompatibilidades, interações), tem de garantir que a zona de trabalho está limpa e que não existem outros produtos, materiais ou documentos que não tenham a ver com o manipulado em preparação, tem de garantir que as condições de temperatura necessárias estão asseguradas, que dispõem de todas as matérias-primas, materiais e documentos para poder efetuar o manipulado, que a incorporação de matérias-primas e materiais é feita de forma a garantir o cumprimento da regra de que se utiliza primeiro aqueles que tem menos prazo de validade (43).

Toda e qualquer pesagem e medição de volumes deve ser efetuada pelo farmacêutico responsável pela manipulação e conferida pelo seu supervisor, cabendo também a este último conferir os procedimentos efetuados e o acondicionamento e rotulagem do produto final. Todas as operações devem ser padronizadas para que possam ser replicadas e garantir que dois produtos preparados em situações distintas apresentam a mesma qualidade (43).

De forma a garantir que todas as preparações são feitas com elevada qualidade e sempre da mesma maneira, a FSC tem nos seus arquivos todos os protocolos a seguir consoante as propriedades das matérias-primas. Assim, sempre que é necessário elaborar um manipulado, e independentemente do farmacêutico responsável pela sua preparação pode-se garantir que a manipulação ocorreu segundo os padrões exigidos.

#### **1.4.5.3 Qualidade**

Aquando da preparação de manipulados “(...) o farmacêutico deve assegurar-se da qualidade da preparação, observando para o efeito as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina(...) deve ainda verificar a segurança do medicamento, no que concerne às doses da ou das substâncias ativas e à existência de interações que ponham em causa a ação do medicamento ou a segurança do doente” (44).

A portaria nº594/2004 define os parâmetros para que se possa garantir a qualidade das preparações feitas em farmácia comunitária. Esta portaria define os parâmetros mínimos necessários para pessoal, instalações e equipamento, documentação, matérias-primas, materiais da embalagem, controlo de qualidade e rotulagem. Em conjunto, estes parâmetros

integram as Boas Práticas a observar na Preparação de Manipulados em farmácia de oficina e permitem ao farmacêutico afirmar a qualidade dos medicamentos manipulados de que dispõem (43).

No que diz respeito ao controlo da qualidade é exigido, no mínimo, a verificação das propriedades organolépticas dos produtos final. No entanto, é importante efetuar ensaios não destrutivos, indicados na tabela abaixo e verificar a massa ou volume do produto final (43).

#### **1.4.5.4 Documentação e Registos**

A documentação e registos dos manipulados produzidos em farmácia comunitária tem como objetivo estabelecer procedimentos gerais e específicos, proceder ao registo de dados de preparação e controlo, estabelecer padrões de qualidade e proceder à reconstituição do histórico de cada preparação (43).

Todos os documentos devem ser elaborados ou alterados pelo diretor técnico ou sob a sua supervisão, devem ser assinados e datados pelo mesmo e arquivados na farmácia num prazo mínimo de três anos. Devem existir, no mínimo, registos de controlos e calibrações dos aparelhos de medida, arquivos dos boletins de análise de cada matéria-prima e registos dos seguintes dados relativos às preparações efetuadas (43):

- “Denominação do medicamento manipulado;
- Nome e morada do doente, no caso de se tratar de uma fórmula magistral ou de uma preparação efetuada e dispensada por iniciativa do farmacêutico para um doente determinado;
- Nome do prescriptor (caso exista);
- Número de lote atribuído ao medicamento preparado;
- Composição do medicamento, indicando as matérias-primas e as respetivas quantidades usadas, bem como os números de lote;
- Descrição do modo de preparação;
- Registo dos resultados dos controlos efetuados;
- Descrição do acondicionamento;
- Rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado para dispensa ao doente”(43).

Após a preparação do manipulado é de elevada importância que este seja adequadamente guardado e rotulado. O rótulo da embalagem onde o manipulado está armazenado deve indicar:

- “Nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral);
- Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- Prazo de utilização do medicamento preparado;
- Condições de conservação do medicamento preparado;



- Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), etc.;
- Via de administração;
- Posologia;
- Identificação da farmácia;
- Identificação do farmacêutico diretor técnico” (43).

#### **1.4.5.5 Preparações Extemporâneas**

Por vezes existem fármacos que não possuem estabilidade em meio aquoso. Por isso, para não comprometer a sua qualidade, os laboratórios que os fabricam enviam à farmácia o produto na forma de pó devidamente acondicionados em frascos bem selados. Para que estes medicamentos possam ser administrados devem ser dissolvidos num veículo líquido. Para tal, adiciona-se ao conteúdo do frasco água destilada até à marca indicada e agita-se vigorosamente para que todo o pó se dissolva.

Para que o utente saiba a posologia do medicamento bem como a sua forma de acondicionamento, o farmacêutico deve explicar que este produto deve ser guardado no frigorífico, deve ser agitado sempre antes de usar e deve referir também que estes produtos têm um prazo de validade máximo de 7 a 14 dias, dependendo do produto.

## **1.5 Relação fármaco-utente-medicamento**

### **1.5.1 Questões éticas**

Faz parte do exercício da sua profissão e do seu dever para com a sociedade que o farmacêutico tenha a capacidade de avaliar e interpretar prescrições médicas, informar o utente e consultar sobre qualquer informação pedida acerca de medicamentos de uso humano ou de uso veterinário e aconselhar, vigiar e controlar a dispensa dos produtos existentes na farmácia. Este exercício deve ser feito de forma autónoma quer a nível técnico quer a nível científico pois só assim conseguirá cumprir o seu papel enquanto preservador e promotor da saúde pública (1).

O farmacêutico deve motivar todos os utentes para o uso correto, racional, seguro e eficaz dos medicamentos e, para tal, terá de ter a capacidade de adaptar o seu diálogo, ter a capacidade de ouvir, questionar, relacionar e negociar, sempre de uma forma amigável e afável, mas ao mesmo tempo rápida e eficaz. Um bom atendimento cria uma relação de confiança entre o utente e o farmacêutico.

É da responsabilidade do farmacêutico garantir que o utente que traz a sua receita à farmácia saia com a certeza que os medicamentos que leva são os corretos e que tem toda a informação necessária para a administração dos mesmos. Para tal, o farmacêutico “deve

manter-se informado do ponto de vista científico, ético e legal e assumir um nível de competência adequado à prestação de uma prática eficiente” de forma a ter capacidade de informar o utente da posologia adequada para cada medicamento, das possíveis interações, das reações adversas que possam surgir, da correta forma de conservar os seus medicamentos e das vantagens e desvantagens da toma dos medicamentos adquiridos (4).

O farmacêutico, como último profissional de saúde a contactar com o doente, tem um papel fundamental na sua adesão à terapêutica causada fundamentalmente pela não aceitação da terapêutica devido aos seus possíveis efeitos adversos, falta de disponibilidade ou possibilidade de adquirir ou administrar o medicamento. É ainda da responsabilidade do farmacêutico que o utente aceite e entenda a medicação, sem quebrar relações de confiança ou limitar os direitos, crenças ou valores do utente (4). No cumprimento das suas funções o farmacêutico deve também adequar a sua postura e linguagem ao nível sociocultural e à idade de cada utente, podendo para isso recorrer a outras ferramentas que não só comunicação verbal reforçadas por escrito ou com material de apoio apropriado, como por exemplo panfletos ou o uso de pictogramas para que um utente analfabeto consiga saber sempre e com certeza qual a posologia dos medicamentos que está a tomar (4).

Em qualquer situação todos os utentes que se dirigem à farmácia têm a possibilidade e o direito de poder comunicar de forma confidencial com o farmacêutico. Para que tal possa acontecer a farmácia e os farmacêuticos que lá trabalham têm de garantir que na zona de atendimento as conversas que lá decorrem são privadas e sem a possibilidade de ocorrência de interrupções ou que a conversa seja ouvida pelos outros utentes e pessoal presente na farmácia. Deve também ser garantido que em zonas onde decorram consultas farmacêuticas, como é o caso das medições de parâmetros físico-químicos ou administração de vacinas, são salas, devidamente ventiladas, livres de barulho ou perturbações que possam afetar o correto diálogo entre o farmacêutico e o utente (4).

Neste contexto o farmacêutico encara a sua responsabilidade enquanto profissional de saúde devendo “observar a mais rigorosa correção, cumprindo escrupulosamente o seu dever profissional e tendo sempre presente que se encontra ao serviço da saúde pública e dos doentes” (1).

## **1.5.2 Farmacovigilância**

Entende-se por farmacovigilância como a “atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento” dos seus “possíveis efeitos adversos” (4). Esta atividade tem como objetivo principal a monitorização dos medicamentos usados em todos os regimes terapêuticos, a identificação de possíveis reações adversas medicamentosas antes delas se manifestarem, a avaliação do benefício vs risco dos demais medicamentos e a identificação das implicações que estes medicamentos têm na saúde pública de forma a atuar para reduzir o seu risco associado e aumentar o benefício da sua

toma. Faz também parte desta atividade transmitir ao público em geral dados de segurança dos medicamentos e monitorizar o impacto da toma de medicamentos na população (45).

A atividade de farmacovigilância é controlada pelo INFARMED e existe para que possam ser feitas notificações de todas e quaisquer “reações adversas medicamentosas graves ou inesperadas”, ou seja, uma reação que possa provocar a morte, risco de vida ou que possa provocar hospitalização por “incapacidade significativa ou persistente” do doente. Estas reações devem ser reportadas por médicos, farmacêuticos, enfermeiros ou outros profissionais de saúde em fichas disponibilizadas para o efeito ou por outra qualquer forma de notificação ao INFARMED com a maior brevidade possível (45).

Antes da notificação de uma reação adversa medicamentosa o farmacêutico deve reunir as seguintes informações: sinais e sintomas, duração, gravidade e evolução da reação adversa, relação dos sinais e sintomas com a toma dos medicamentos, qual o medicamento em causa, a data de início e a data de suspensão da toma, o lote, a via de administração e indicação terapêutica bem como outros medicamentos que o doente esteja a tomar (4).

Dado que o farmacêutico é o último contacto com o doente é-lhe conferida a responsabilidade acrescida de estar atento aos sinais e sintomas demonstrados pelos seus utentes após o dispensa de medicamentos devendo por isso adotar uma atitude ativa na notificação das reações adversas medicamentosas.

### **1.5.3 Reciclagem de medicamentos fora de prazo**

O farmacêutico tem também um papel importante na preservação do meio ambiente, segundo o Código Deontológico dos Farmacêuticos, artigo nº26: “como agente de saúde e nos termos da sua responsabilidade para com a sociedade, que decorre do seu exercício profissional, o farmacêutico deve atuar em ações que visem salvaguardar em ambiente de vida humano, sadio e ecologicamente equilibrado”.

Neste contexto foi criado o programa VALORMED em 1999. Trata-se de uma sociedade sem fins lucrativos que tem como principal objetivo e responsabilidade a gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de validade ou de uso. Este programa conta com a colaboração das indústrias farmacêuticas, armazéns distribuidores e farmácias para a recolha deste tipo de medicamentos (46). As farmácias podem fazer a divulgação de campanhas de comunicação e informação produzidas pela VALORMED, tendo o farmacêutico um papel fundamental neste processo, estando este incumbido de sensibilizar os seus utentes para as boas práticas ambientais (47).

A existência destes contentores de recolha de medicamentos dá aos utentes que visitam a farmácia a possibilidade que lá deixarem os seus medicamentos fora de prazo, os medicamentos que têm em casa e que já não usam ou até mesmo caixas vazias. Na FSC existe um ponto de recolha da VALORMED que é trocado sempre que o mesmo se encontra cheio. Quando tal acontece o contentor é selado e identificado com o nome e código da farmácia, o peso do contentor, a data da recolha e a assinatura da pessoa responsável pela sua selagem.

Após selagem, o contentor é levado pelos distribuidores responsáveis para o local de processamento no qual é feito o seu tratamento seguro, evitando-se, desta forma que, sejam tratados como um qualquer outro resíduo urbano (46).

## 1.6 Automedicação

Fala-se de automedicação quando são utilizados MNSRM pelos utentes da farmácia de forma responsável e informada sempre que necessário para o alívio e/ou tratamento de problemas de saúde passageiros e sem gravidade significativa (48).

Para que o exercício da automedicação seja feito de forma responsável, o farmacêutico que dispensa MNSRM deve informar e aconselhar o utente encaminhando-o para a terapêutica mais correta consoante os seus sinais e sintomas. Para isso, o farmacêutico deve certificar-se que possui toda a informação necessária para avaliar convenientemente o utente e fazer o despiste de patologias mais graves (4). Devido às particularidades das populações especiais como é o caso das mulheres grávidas ou em período de amamentação e de bebés, a automedicação não é recomendada (49).

A automedicação pode apresentar-se como uma alternativa viável ao indivíduo e à sociedade dado que promove uma forma rápida e menos dispendiosa de o indivíduo solucionar o seu pequeno problema de saúde aliviando assim a pressão e recursos requeridos sobre o Sistema Nacional de Saúde (SNS) (49). O despacho nº17690/2007 define uma lista de situações passíveis de automedicação, essa lista encontra-se a tabela abaixo (48).

Tabela II - Situações passíveis de automedicação (48)

Sistema	Algumas situações passíveis de automedicação
<b>Digestivo</b>	Diarreia; hemorróidas (diagnóstico confirmado); pirose; enfiamento; flatulência; obstipação; vômitos; enjojo do movimento; higiene oral e da orofaringe; endoparasitoses intestinais; estomatites (excluindo graves) e gengivites; odontalgias; profilaxia da cárie dentária; candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio; modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral e estomatite aftosa.
<b>Respiratório</b>	Sintomatologia associada a estados gripais e constipações; odinofagia; faringite (excluindo amigdalite); rinorreia e congestão nasal; tosse e rouquidão; tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio; adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica e prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal).
<b>Cutâneo</b>	Queimaduras de 1º grau incluindo solares; verrugas; acne ligeiro a moderado; desinfecção e higiene da pele e mucosas; micoses interdigitais; ectoparasitoses; picadas de insetos; pitiríase capitis (caspa); herpes labial; feridas superficiais; dermatite das fraldas; seborreia; alopecia; calos e calosidades; frieiras; tratamento da pitiríase versicolor; candidíase balânica; anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal; tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.
<b>Nervoso/ Psicológico</b>	Cefaleias ligeiras a moderadas; tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância; enxaqueca com diagnóstico médico prévio; ansiedade ligeira temporária e dificuldade temporária em adormecer.
<b>Muscular/ Ósseo</b>	Dores musculares ligeiras a moderadas; contusões; dores pós-traumáticas; dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite) e inflamação moderada de origem músculo-esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.
<b>Geral</b>	Febre (duração inferior a 3 dias); estados de astenia de causa identificada e prevenção de avitaminoses.
<b>Ocular</b>	Hiposecreção conjuntival; irritação ocular de duração inferior a 3 dias; tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio e tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.
<b>Ginecológico</b>	Dismenorreia primária; contraceção de emergência; métodos contraceptivos de barreira e químicos; higiene vaginal; modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal; candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio e terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareunia, secura e prurido.
<b>Vascular</b>	Síndrome varicosa - terapêutica tópica adjuvante e tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).

No decorrer do processo de automedicação o utente deve consultar um médico ou um farmacêutico caso os sinais e sintomas persistam ou se agravem; no caso de uma dor aguda, caso os medicamentos não tenham tido efeito no alívio dos sinais e sintomas, caso surjam reações adversas ou em caso de suspeita de uma situação mais grave ou na presença de

outras patologias ou da toma concomitante de mais medicamentos (49). Caso o farmacêutico suspeite que o utente que tem à sua frente padece de uma patologia mais grave, algum que não está no âmbito do mencionado na tabela anterior, ou considere que o utente deve ser avaliado de forma mais pormenorizada deve encaminhá-lo para o médico para que possa ser avaliado e diagnosticado.

## 1.7 Outros serviços

De acordo com a Portaria nº1429/2007 as farmácias portuguesas podem prestar serviços que visem a melhoria e controlo da qualidade de vida e do bem-estar dos seus utentes. Podendo ainda prestar serviços de apoio ao domicílio, administrar primeiros socorros, administrar vacinas que não façam parte do plano nacional de vacinação ou medicamentos, promoção de programas de cuidados farmacêuticos e campanhas de informação mas também recorrer ao uso de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica ou até mesmo participar em programas de educação para a saúde (50).

Para que possam ser administradas vacinas, primeiros socorros ou medicamentos ou até mesmo para serem usados meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica, as farmácias tem de dispor de instalações adequadas e automatizadas para o efeito. As farmácias devem ter visíveis a quem os visita, os serviços que prestam assim como o preço de cada um (50).

Na FSC são prestados serviços que visam detetar e/ou controlar parâmetros bioquímicos como: o peso, a altura, o índice de massa corporal (IMC), a pressão arterial, os valores de glicémia capilar e o colesterol total e triglicéridos. Além disso, também se efetuam testes de gravidez. Para tal, a FSC tem ao seu dispor uma sala climatizada e iluminada que garante a privacidade dos utentes que pretendem usufruir dos seus serviços.

### 1.7.1 Antropometria e índice de massa corporal

A prevalência da obesidade mundial está cada vez mais elevada, sendo actualmente comparada à das doenças infecciosas, e, por este motivo, é imperativo atuar no sentido de diminuir estes números. A obesidade é considerada uma doença crónica derivada de um excesso de gordura corporal capaz de afetar a saúde humana e até provocar a morte (51).

Para além de condicionar a vida e o dia-a-dia das pessoas com excesso de peso, a obesidade pode trazer consigo o desenvolvimento de novas doenças ou o agravamento de algumas já existentes como é o caso da diabetes de tipo 2, a doença visceral, a dislipidémia, a insulinoresistência, as doenças coronárias, a gota, a hipertensão arterial, a dispneia ou a apneia do sono e, como tal, diminuir a esperança de vida (51).

É considerado peso normal nas pessoas, com idade igual ou superior a 18 anos, as que tenham um IMC compreendido entre 18.5 e 24.9. Um IMC superior a 30 é já considerado obesidade e traz consigo um elevado risco de co-morbilidades (51).

Para que os utentes possam controlar o seu IMC, bem como o seu peso e altura, a FSC dispõe de uma balança a qual apenas necessita da introdução de uma moeda de 50 cêntimos para que ela dê, com precisão, toda a informação que o utente necessita relativamente ao seu IMC, peso e altura.

### **1.7.2 Pressão Arterial**

As doenças cardiovasculares são a maior causa de morte em Portugal, sendo a hipertensão arterial (HTA) o seu fator de risco mais prevalente. A HTA é uma doença crónica que precisa de terapêutica e vigilância apertadas e, como tal, é cada vez mais importante o farmacêutico comunitário alertar os seus utentes para este facto (52).

Para que se possa diagnosticar a HTA tem se obter uma pressão elevada em pelo menos 2 situações pontuais com um intervalo entre elas de pelo menos 1 semana. A pressão arterial deve ser medida num ambiente acolhedor, sem pressa, com o doente relaxado e sentado, de bexiga vazia, garantindo que o doente não fumou nem ingeriu estimulantes na hora antecedente à medição e que a braçadeira usada para a medição tem o tamanho correto em relação ao braço do doente. A pressão arterial deve sempre ser medida no braço que, por norma, apresenta os valores mais elevados (52).

Os valores de referência usados para a determinação da HTA em indivíduos com mais de 18 anos de idade, não medicados e sem patologias agudas concomitantes estão estabelecidos. É considerada uma pressão arterial normal quando os valores de pressão arterial sistólica estão compreendidos entre os 120 e 129 mm Hg e os valores de pressão arterial entre os 80 e os 84 mm Hg. Uma pressão arterial superior a 140/90 é considerada alta e pode ser mesmo considerada hipertensão arterial (52).

A FSC dispõe de um aparelho automático acoplado à balança eletrónica para os seus utentes poderem medir a sua pressão arterial. Sempre que aparece algum utente que queira medir a sua pressão arterial o farmacêutico pede-lhe que se sente um pouco para descansar e assegura-se que não tomou estimulantes ou fumou na hora antecedente à medição. Após um breve período de descanso, o utente é conduzido pelo farmacêutico ao equipamento de medição e auxilia-o na mesma. Para que o utente possa medir a tensão, este tem de introduzir uma moeda de um euro e seguir as indicações que o equipamento vai dando.

### **1.7.3 Glicémia Capilar, colesterol total, triglicéridos e outros parâmetros bioquímicos**

A diabetes é uma doença emergente na sociedade atual e uma das principais causas de morbilidade crónica e de perda da qualidade de vida. A diabetes pode derivar de uma diversidade de fatores como o excesso de peso e a obesidade, uma idade superior a 45 anos, uma vida sedentária, uma história familiar de diabetes em primeiro grau, diabetes gestacional prévia, uma história de doença cardiovascular prévia, hipertensão arterial,

dislipidémia, uma intolerância à glicose em jejum ou uma diminuição da tolerância à glicose prévias ou até mesmo um consumo de fármacos que predisponha para a diabetes (53).

A falta de controlo dos níveis de glucose nos diabéticos pode trazer consigo complicações *major* como é o caso de doenças cardiovasculares, nefropatia, neuropatia, retinopatia ou mesmo amputação dos pés. Por isso, é de enorme importância uma vigilância constante, principalmente por parte de pessoas com diabetes com ou sem histórico de complicações, grávidas e pessoas com risco acrescido de desenvolver esta patologia (53). São considerados valores de glicémia alta quando, em jejum esta se encontra acima de 126 mg/dL ou quando a glicémia pós-prandial ou ocasional é superior a 140 mg/dL (53).

Um doente com dislipidémia tem um risco acrescido de problemas cardiovasculares e de morte precoce, e como tal, os seus valores quer de colesterol total no sangue quer de triglicéridos devem ser controlados frequentemente. Estes doentes devem também ser avaliados de forma a despistar outras co-morbilidades, como é o caso da hipertensão arterial, da obesidade, do hipotiroidismo, das doenças renais ou hepáticas ou da diabetes, pois caso estejam presentes vão aumentar o risco cardiovascular (54).

Para que se considere que um utente tem os seus níveis de colesterol e triglicéridos dentro dos níveis de normalidade, este deve apresentar valores de colesterol total inferiores a 190 mg/dL e de triglicéridos inferiores a 150 mg/dL (54).

Para além da medição dos valores de glicémia capilar, colesterol total e triglicéridos, na FSC podem também ser medidos os valores de ureia plasmática, ácido úrico, creatinina, PSA e hemoglobina glicada, no entanto, estas medições não são tão rotineiras. Todos estes valores são obtidos através do sangue do utente, sendo que, para tal, a FSC possui um sistema de espectrofotometria que usa tiras de teste específicas para cada parâmetro.

Assim que o utente requer a medicação de qualquer um dos parâmetros bioquímicos que a FSC tem ao seu dispor, este é levado para uma sala e é-lhe explicado todo o procedimento. Logo que o utente consinta, o farmacêutico prepara todo o material necessário para efetuar a medição. De forma a fazer-se a recolha da amostra de sangue, o farmacêutico desinfeta um dos dedos da mão não dominante do utente e, com a ajuda de uma lanceta, perfura a pele para que se possa obter uma amostra de sangue do utente. O sangue é recolhido para capilares e depois introduzido em fitas específicas para o tipo de parâmetro a medir. A fita é então introduzida no equipamento de leitura e uns segundos depois, no seu ecrã, surge a indicação dos valores do parâmetro bioquímico medido. No final, todos os valores obtidos são registados num cartão unipessoal que a farmácia oferece aos utentes e que permite seguir a evolução dos parâmetros medidos ao longo do tempo.

#### **1.7.4 Teste de Gravidez**

Os testes de gravidez existentes na FSC fazem a pesquisa da subunidade  $\beta$  da hormona gonadotrofina coriónica humana (HCG) na urina. Após a fecundação do feto, e aquando da



formação da placenta, vai haver secreção desta hormona para o soro e urina. Esta é uma análise imunológica baseada na pesquisa de anticorpos monoclonais dirigidos contra HCG.

O teste é feito mergulhando a ponta do medidor em urina durante 10 seg, sendo depois retirada e pousada numa superfície lisa e plana durante 3 min. Após este período, é observável uma banda de controlo e a presença, ou não, de uma outra banda. Caso estejam presentes as 2 bandas, a mulher em causa está grávida, caso esteja presente só uma banda, a mulher não estará, à partida, grávida. Como o resultado do teste de gravidez pode ser pouco fiável é recomendado, quando este se apresenta positivo, que a mulher se dirija ao médico para a confirmação, ou não, do resultado do teste. Na comunicação do resultado, o farmacêutico deverá manter uma postura calma e neutra, observando a reação da utente e adaptando o seu aconselhamento à situação.

## 1.8 Contabilidade e Gestão

Todos os dias a farmácia emite muitas receitas e como tal, é necessário no final de cada mês, organizá-las e enviá-las ao centro de conferência de faturas (CCF) para que sejam conferidas e para que o Estado Português pague à farmácia a percentagem de comparticipação dos medicamentos dispensados.

Aquando da dispensa o farmacêutico confere a autenticidade e a validade da receita e após a dispensa de medicamentos reconfecciona a receita e a impressão no seu verso, e, caso detete algum erro, procede à sua correção com justificação, assina e carimba a receita. Para ser mais fácil o processo de faturação é impresso no verso da receita um conjunto de números constituído pelo número da receita, o lote e a série. Dias antes do final de cada mês procede-se à organização das receitas por organismo pertencente, sendo que, dentro de cada organismo, as receitas encontram-se divididas em lotes de 30 que devem também ser organizadas por ordem crescente do número da receita.

Ao CCF a farmácia deve enviar, juntamente com as receitas:

- 2 cópias da fatura que contém o resumo das quantidades de lotes por organismos, o valor total do PVP, o valor comparticipado e o valor pago pelo utente;
- A relação resumo de lotes indicando o nome e código da farmácia, o mês e ano da fatura, o número de folhas e a descrição dos lotes (número de receitas, valor total do PVP, valor comparticipado e valor pago pelo utente);
- Verbetes de identificação de lotes indicando o nome e código da farmácia, o mês e ano da fatura, o tipo e número de lote, a quantidade de receitas e etiquetas e o valor total do PVP, o valor comparticipado e o valor pago pelo utente (55).

Este envio tem de ser feito até ao dia 10 do mês seguinte a que este respeita. Após o envio, caso haja necessidade de efetuar correções referentes ao meses anteriores, a farmácia envia ao CCF uma nota de débito ou crédito referente à fatura a corrigir (55).

No CCF as receitas são todas conferidas, e, em caso de detenção de erros (no organismo e estrutura da informação enviada ou nas receitas médicas) ou diferença de valor, o CCF pode fazer a devolução do documento à farmácia ou pode efetuar uma correção do valor apagar. Caso algum documento seja devolvido à farmácia relativo ao mês anterior esta pode proceder à sua correção tendo para isso que as incluir nos lotes devidos do mês corrente de forma a serem novamente conferidos pelo CCF (55).

As farmácias têm também de enviar toda a documentação relativa aos sub-sistemas à Associação Nacional de Farmácias (ANF) para que esta possa proceder à verificação do receituário não referente ao SNS e para que possa reembolsar a farmácia.

## 1.9 Conclusão

Ao longo dos 5 anos curriculares do curso vamos tendo uma visão e uma abordagem teórica geral de diferentes doenças e patologias e de variados tratamentos, mas a aprendizagem prática apenas se limita à componente laboratorial. Como tal, penso que este estágio foi uma importante mais-valia na minha formação académica e profissional pois tive a oportunidade de acompanhar e me familiarizar com os procedimentos comuns de uma farmácia de oficina: o circuito do medicamento, desde a sua encomenda até a sua dispensa; a interação com os utentes, o aconselhamento e acompanhamento clínico; a medição de parâmetros bioquímicos; a interação e integração de uma equipa de profissionais de saúde; os aspetos de faturação e de gestão; e, a preparação, manipulação e dispensa de medicamentos.

Todas estas horas e atividades permitiram-me evoluir enquanto futura profissional de saúde. Todos os dias era confrontada com diferentes situações, as quais tive oportunidade de aplicar inúmeros conhecimentos adquiridos ao longo do meu trajeto académico. Através do estágio consegui perceber e dar mais importância ao papel do farmacêutico enquanto prestador de serviços na comunidade. É através do contacto com o público e do aconselhamento que o farmacêutico desempenha o seu papel fundamental podendo promover, ainda que por vezes pequenas, melhorias que contribuam para uma melhor saúde pública e uma melhor preservação do meio que nos rodeia.

Foi sem dúvida uma experiência bastante enriquecedora que me ensinou muito e me fez conhecer melhor enquanto profissional de saúde, de modo a poder exercer a atividade farmacêutica com o rigor, a qualidade e a segurança que devem caracterizar um farmacêutico e, também, enquanto pessoa.

## Capítulo II - Estudo da toxicidade da trazodona e do hipericão em células hepáticas e intestinais

### 2.1 Introdução

#### 2.1.1 Trazodona

##### 2.1.1.1 Contexto histórico e caracterização geral

A trazodona foi sintetizada pela primeira vez em 1966 tendo a sua estrutura química sido descrita por Palazzo e colaboradores em 1973 (56). Com o objetivo de melhorar a qualidade e a segurança dos comprimidos de libertação imediata de trazodona os laboratórios Roussel Lda. no Reino Unido criaram, em 1980, uma formulação de libertação prolongada (57). Em Espanha este fármaco é utilizado desde 1975, no entanto, nos Estados Unidos da América apenas foi introduzida no mercado em 1982 (58, 59). A aprovação definitiva para o uso deste fármaco pela *Food and Drug Administration* (FDA) foi atribuída em 25 de Março de 1987 para a dose oral de 100 mg e, em 26 de Abril de 1999, para as doses orais de 150 mg e 300 mg (60). Atualmente, existem no mercado diversas formulações para este fármaco estando disponível na forma de comprimidos de libertação imediata, de libertação prolongada, na forma de gotas orais ou de solução injetável (57). As doses disponíveis podem também diferir estando, no mercado português, disponíveis doses que vão das 50 mg às 300 mg (61).

Estruturalmente, a trazodona é um antidepressivo não tricíclico derivado da triazolopiridina. Este fármaco é química e farmacologicamente diferente da família dos inibidores da recaptção seletiva da serotonina (ISRS), dos antidepressivos tricíclicos ou de qualquer outra família de antidepressivos. A trazodona tem a capacidade de modular vários recetores (62-64) sendo a sua eficácia comparável à dos antidepressivos de segunda geração, e, por este motivo, é muitas vezes considerado como tal (57). Este fármaco, devido ao seu mecanismo de ação, é considerado por muitos autores como um inibidor antagonista da recaptção de serotonina, ou seja, para além de ter uma ação antagonista ao nível dos recetores de serotonina impede também a sua recaptção através do bloqueio dos seus transportadores (57, 63).

### 2.1.1.2 Características físico-químicas

A trazodona é a denominação comum para a molécula 2-[3-(4-m-clorofenil-1-piperazinil) propil]-1,2,4-triazol [4,3-*a*] piridin-3(2*H*)-ona (56).

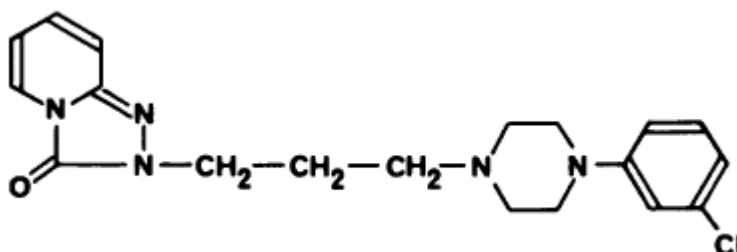


Figura 1 - Estrutura química da trazodona (56).

Trata-se de uma molécula altamente lipofílica, sendo esta uma característica de extrema importância dado que desta forma a sua absorção torna-se muito mais eficaz e rápida (65).

### 2.1.1.3 Farmacocinética

A farmacocinética deste fármaco é algo controversa. Enquanto alguns autores, como Nilsen e colaboradores (1993), defendem que a trazodona possui uma farmacocinética linear, há outros que discordam e afirmam que este fármaco se comporta de forma não linear, devido fundamentalmente à saturação do metabolismo de primeira passagem (66, 67).

A trazodona é um fármaco com uma absorção completa após administração oral, e se ingerida aquando ou após refeições, estando a sua biodisponibilidade compreendida entre os 63 e os 91 % para doses de 50 a 100 mg (68-70). Após a libertação imediata da forma ativa, a trazodona atinge um pico plasmático ao fim de 0,5 a 2 h (69).

O seu metabolismo hepático é extenso (68), podendo sofrer 3 tipos de reação: hidroxilação, dealquilação e N-oxidação. Aproximadamente 20 % da dose administrada de é metabolizada ao seu composto ativo após N-dealquilação pela isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4) formando um novo composto: o m-clorophenilpiperazina (mCPP) como se pode observar na figura 2. Após a sua formação, o mCPP sofre nova metabolização através de uma reação de hidroxilação pela CYP2D6 dando origem ao p-hidroxi-mCPP (69).

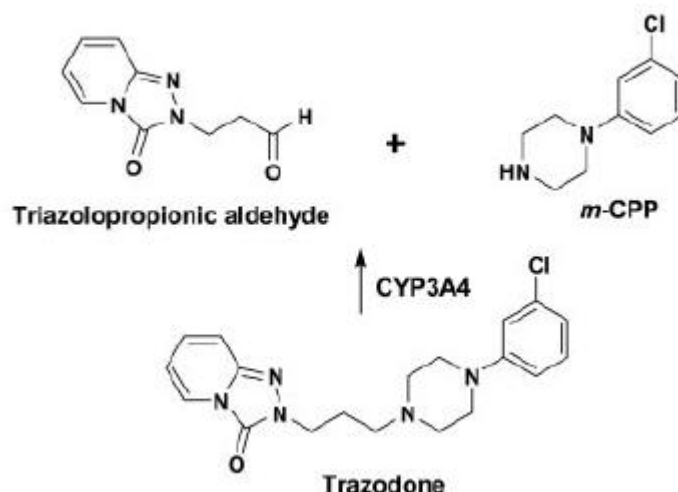


Figura 2 - Metabolismo da trazodona e formação de m-CPP, o seu metabolito maioritário. (71).

O tempo de meia vida da trazodona varia conforme a idade da pessoa, sendo que em pacientes jovens é superior comparativamente com os idosos (68, 72). Segundo Wu e colaboradores (2002) este tempo de meia vida está compreendido entre 5 a 9 h (73). No entanto, Anker e colaboradores . (1981) defendem que tal parâmetro está compreendido entre as 4,1 e as 14,6 h (56). De modo geral, assume-se que, o tempo de meia vida está compreendido entre as 5 e 9 h, sendo estes valores considerados baixos para um antidepressivo. Este facto leva à necessidade de administração múltipla, e que, por sua vez, pode levar a uma diminuição da *compliance* por parte do doente (69).

A eliminação deste fármaco é bifásica, ocorrendo eliminação biliar e renal. Em média, menos de 1 % da dose administrada é eliminada na sua forma inalterada através da urina e das fezes, devido ao elevado metabolismo que este fármaco sofre (65, 68). A sua *clearance* assume o valor de 2,1 mL/min.Kg, podendo, no entanto, estar reduzida em doentes idosos (68, 74). Em situações de necessidade urgente de eliminação deste fármaco do organismo, tal não deve ser feito por diálise dado que este processo não tem um efeito significativo no aumento da excreção da trazodona (68). Na tabela III encontram-se resumidas as principais características farmacocinéticas da trazodona.

Tabela III - Resumo das características farmacocinéticas da trazodona.

	Parâmetro	Valores	Referência
Absorção	Biodisponibilidade	63 a 91 %	(68-70)
	Pico plasmático	0,5 a 2 h	(69)
Distribuição	Volume de distribuição	1 L/Kg	(74)
	Porcentagem de ligação às proteínas plasmáticas	90%	(70)
Metabolismo	Tempo de meia vida	5 a 9 h	(73)
Excreção	Porcentagem eliminada através da urina e das fezes	<1 %	(65, 68)
	<i>Clearance</i>	2,1 mL/min.Kg	(74)

#### 2.1.1.4 Mecanismo de ação

A trazodona atua como fármaco multifuncional e, como tal, não atua apenas nos recetores e transportadores de serotonina. Este fármaco vai também atuar ao nível dos recetores adrenérgicos  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  e nos recetores de histamina  $H_1$  promovendo o antagonismo de ambos os recetores. Apesar de toda esta multiplicidade de ações terapêuticas, a trazodona atua de forma mais potente aquando do antagonismo dos recetores de serotonina  $5HT_{2A}$  e de forma menos potente ao nível dos transportadores de noradrenalina (57, 63).

Kraus e colaboradores em 2006 mostraram que a trazodona tem um mecanismo complexo que abrange também os canais de cálcio do tipo T. Neste estudo concluiu-se que a trazodona e o seu principal metabolito, o mCPP, a concentrações terapêuticas são capazes de inibir os canais de cálcio tipo T de baixa voltagem. Neste estudo, os autores também sugeriram ainda que esta inibição contribui para os efeitos neurológicos da trazodona nomeadamente no que respeita aos seus efeitos hipnóticos (75).

O metabolito ativo da trazodona tem uma ação distinta: liga-se com elevada afinidade a vários recetores de serotonina, no entanto, tem uma ação fundamentalmente agonista em contraste ao antagonismo do seu antecessor metabólico (63). Contudo, a formação de mCPP não tem efeito significativo no comprometimento e eficácia terapêutica da trazodona (76).

As ações farmacológicas da trazodona são dose-dependentes, isto é, os efeitos que ela vai ter no organismo vão depender da quantidade de fármaco ingerido. Assim, a doses baixas, este fármaco tem uma ação sedativa e hipnótica (dose entre 25 e 150 mg) e com o aumento de concentração passa a ter efeitos antidepressivos (doses entre 150 a 600 mg). No entanto, é importante considerar que um aumento da dose traz também consigo um aumento dos efeitos adversos (63).

De um modo geral, a indução do sono por parte deste fármaco pode ser explicada pela ação conjunta do bloqueio dos recetores  $5-HT_{2A}$  e pela inibição exercida nos recetores  $H_1$  e  $\alpha$ -adrenérgicos (57). Elevadas doses são necessárias para promover uma saturação de 70 a 80 % dos transportadores de serotonina (SERT). A saturação destes transportadores leva a uma

inibição ao nível dos recetores 5HT<sub>2A</sub> mas também ao nível dos 5HT<sub>2C</sub>, sendo este sinergismo o responsável pelas ações antidepressivas da trazodona (63).

O bloqueio dos recetores 5HT<sub>2A</sub> e 5HT<sub>2C</sub> pode também ter repercussões ao nível da libertação de dopamina e noradrenalina. De um modo geral, estes dois recetores de serotonina regulam negativamente a libertação de dopamina e noradrenalina. Logo, quando o seu bloqueio ocorre, promove-se um aumento da libertação destes neurotransmissores que, por sua vez, vão ter efeitos antidepressivos no córtex pré-frontal, conseguindo-se desta forma potenciar os seus efeitos (63, 77). Assim, a ação ao nível dos SERT promove, de forma direta e indireta, o aumento da atividade antidepressiva da trazodona (63, 77).

Em doentes com depressão, a dose inicial recomendada de trazodona é de 75 a 150 mg/dia sendo que, a toma deve ser feita após a(s) refeição(ões) de forma a aumentar a sua taxa de absorção, ou antes de dormir de modo a minimizar os seus efeitos secundários. Em doentes idosos, o valor inicial de dosagem recomendado é de 100 mg/dia dado que estes não toleram tão bem a trazodona quando comparados com doentes mais jovens (57, 68). Contudo, nem todos os doentes têm a capacidade de responder a estas baixas doses de trazodona e, como tal, podem ser necessárias doses superiores (57, 68).

Doentes hospitalizados requerem muitas vezes doses altas de fármaco podendo alcançar um máximo de 600 mg/dia, sobretudo em jovens (57, 68).

A administração oral de comprimidos na sua forma de libertação imediata está por vezes associada a casos de sonolência ou hipotensão. Para evitar estes efeitos e potenciar os seus efeitos antidepressivos a trazodona é preferencialmente administrada em formulações de libertação prolongada (57, 63) como é o caso da trazodona em administração uma vez ao dia (TzCOAD), que permite administração deste fármaco apenas uma vez por dia, diminuindo os seus efeitos adversos e aumentando a adesão do doente à terapêutica (69).

### **2.1.1.5 Aplicações terapêuticas**

No que diz respeito às aplicações terapêuticas da trazodona podemos considerar que este é um fármaco altamente versátil, dado que, para além de estar indicado para o tratamento de depressão e desordens depressivas em monoterapia ou em combinação com outros antidepressivos, pode também ser usado para tratar outras condições como insónia, ansiedade ou outras patologias (57). A trazodona pode ainda ser administrada em casos de ansiedade, insónia e depressão em doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (78).

Em 2008, Kumar e colaboradores demonstraram que a trazodona pode também ter propriedades neuroprotetoras ao aumentar as defesas antioxidantes *in vivo* e aumentar o *status* antioxidante celular (79). De facto, um estudo elaborado por Vaibhav e colaboradores, em 2010, corroborou estes resultados ao constatar que, em cérebros isquémicos de rato, o tratamento com trazodona restaurava os níveis de catalase e de superóxido dismutase, enzimas importantes na defesa antioxidante (80).

Para além dos usos terapêuticos indicados nas bulas e nos resumos das características dos medicamentos (RCMs), ou seja, os recomendados pelas entidades competentes como por exemplo o INFARMED, a trazodona pode ser usada em situações *off-label* (81, 82). A sua utilização como *off-label* está relacionada com uma grande diversidade de patologias: insónia, ansiedade, demência, doença de Alzheimer, esquizofrenia, bulimia, fibromialgia, disfunção erétil e como adjuvante em caso de abuso de substâncias (57, 82). No entanto, a aplicação como *off-label* mais recorrente é a administração de baixas doses de trazodona em combinação com inibidores da monoamina oxidase (iMAO), fluoxetina ou outros agentes psicotrópicos ou em monoterapia, para o tratamento de insónias (68). Um estudo feito por Hakan e colaboradores (2004) demonstrou que uma dose de 100 mg de trazodona, administrada a mulheres adultas que estavam a tomar baixas doses de ISRS para casos de depressão moderada, foi eficaz na melhoria das condições de sono dessas mulheres (62). A trazodona pode também ser administrada como alternativa às benzodiazepinas na indução do sono, possibilitando a eliminação dos efeitos de tolerância e dependência que resultam da toma crónica de benzodiazepinas (83, 84). Além disso, pode ainda ser utilizada em casos de desordem de ansiedade generalizada. Um estudo feito em 1993, por Rickles e colaboradores, demonstrou a eficácia da trazodona no tratamento desta patologia quando comparada com o grupo placebo. Estes autores mostraram ainda que apesar da trazodona ter um efeito terapêutico semelhante ao do diazepam, em casos de ansiedade, apresenta um efeito adverso que pode diminuir a *compliance* dos pacientes e a sedação. Assim, apesar de ser uma alternativa, encontra-se apenas reservada a casos especiais, continuando a ser o diazepam o fármaco de excelência para o tratamento da ansiedade (85, 86).

A demência é também uma patologia em que o uso da trazodona pode ser benéfico quer na indução do sono quer na diminuição dos seus sintomas (87, 88). Perez e colaboradores (2011), em 50 doentes com demência, confirmaram que a administração de trazodona em idosos aliviava não só os efeitos da doença como também diminuía a necessidade de cuidados prestados por terceiros, sem qualquer comprometimento da sua função cognitiva (87). Assim, também na doença de Alzheimer a trazodona se tem mostrado útil na redução dos seus sintomas. Num estudo feito por Lopez-Pousa e colaboradores em 2008 mostrou-se que, em doentes que estavam a tomar trazodona, houve uma eficaz redução dos sintomas associados à doença de Alzheimer. No entanto, até ao momento não foram feitos muitos estudos sobre esta potencial aplicabilidade da trazodona (89).

Alguns autores concluíram que para melhorar os efeitos negativos associados à esquizofrenia uma das estratégias terapêuticas pode passar por combinar um antipsicótico com um antidepressivo. Uma meta-análise feita por Rummel e colaboradores (2005) concluiu que esta combinação terapêutica é benéfica na melhoria dos sintomas associados à esquizofrenia quando comparados com a administração em monoterapia de antipsicóticos. No entanto, mais uma vez, estudos adicionais e mais abrangentes são necessários (90).

A trazodona pode também ser usada em casos de bulimia, mais especificamente na bulimia nervosa. De modo geral, os antidepressivos mostraram ter uma eficácia significativa na



diminuição da frequência de compulsão alimentar e na diminuição da frequência da vontade de vomitar sem que se observem efeitos adversos adicionais (91-93).

Um estudo feito por Calandre e colaboradores (2007) mostrou que 13 de cada 15 doentes com fibromialgia, a tomar 50 a 200 mg por dia de trazodona obtiveram melhorias dos seus sintomas. A trazodona mostrou ser um fármaco eficaz e seguro, não só na indução do sono nestes pacientes mas também na diminuição da dor que está inerente a todos os doentes com fibromialgia (94, 95). A combinação dos efeitos de sedação, antidepressivos e diminuição da dor pela trazodona com os mesmos efeitos associados ao uso da pregabalina fazem desta combinação de fármacos uma possível alternativa a usar em doentes com fibromialgia (96).

Em Taiwan, antes da introdução dos inibidores da fosfodiesterase 5, a trazodona era usada para o tratamento da disfunção erétil (97). Atualmente, continua a usar-se com este propósito, embora a sua aplicação seja controversa. Lance e colaboradores (1995) defendem que, empiricamente, este fármaco é uma boa alternativa para pacientes jovens sem fatores de risco consideráveis (98). No entanto, outros autores defendem que este fármaco não tem qualquer vantagem significativa quando comparado com o placebo, mas admitem que pode ser usado em pacientes com disfunção erétil quando esta se deve a uma depressão (99). No entanto, alguns autores consideram que são necessários mais estudos nesta área para comprovar a sua segurança e promover a sua otimização (97).

Por último, há também estudos que mostraram que a aplicação de fármacos serotoninérgicos atenua os níveis de etanol quer em roedores quer em humanos, incluindo a trazodona. Um estudo realizado por Hadjichristos e colaboradores (1995) feito em 15 doentes alcoólicos mostrou a tendência da trazodona como adjuvante em dependentes de álcool (100).

### **2.1.1.6 Efeitos adversos e tóxicos**

No geral a trazodona é um fármaco bem tolerado. No entanto, como a maioria dos fármacos, demonstra ter alguns efeitos adversos, incluindo o seu efeito sedativo. Para além disso, em doentes a tomar trazodona é comum observar-se: sonolência, dor de cabeça, tonturas, cefaleias e boca seca podendo haver também casos de reações alérgicas e irritação gástrica (57, 70, 101). Principalmente em doentes idosos com historial de doenças coronárias é também comum observar-se casos hipotensão ortostática (57). A trazodona inclui ainda outros efeitos adversos raros que incluem: anemias hemolíticas, leucocitose, metemoglobinemia ou convulsões (101).

Este fármaco encontra-se também associado ao prolongamento do intervalo QT, o que leva, algumas vezes, à ocorrência de arritmias severas e conseqüentemente morte. Contudo, este não é um efeito adverso comum e, nestes casos, a administração de trazodona deve ser descontinuada (57, 70). Existem na literatura relatos de pessoas a quem uma baixa dose de trazodona provocou bradicardia acompanhada, ou não, do prolongamento do intervalo QT. O último caso foi documentado em 2009, no qual um jovem saudável e sem historial de doenças

coronárias, 2 h após a administração de 0,05 g de trazodona, se queixou de tonturas, suores frios, fraqueza geral e desconforto no peito, sinais marcados de bradicardia (102).

Outro efeito adverso pouco comum, mas bastante preocupante, é a ocorrência de priapismo, efeito este decorrente do bloqueio dos recetores  $\alpha_1$  adrenérgicos por parte da trazodona (103). Associada à trazodona foram também relatados casos de hepatotoxicidade idiossincrática. No entanto, um estudo mostrou que esta toxicidade provocada nas células hepáticas é revertida após descontinuação da terapêutica (104). Um estudo recente feito por Shohreh e colaboradores (2013) mostrou que o stress oxidativo é uma importante via pela qual a trazodona provoca hepatotoxicidade, sendo os seus efeitos prevenidos com o uso concomitante dos antioxidantes taurina e melatonina (105).

O síndrome serotoninérgico é uma consequência da hiperestimulação do sistema serotoninérgico. Considera-se que um paciente sofre deste síndrome quando estão presentes, pelo menos, três destes sintomas: mudanças no estado mental, agitação, hiperreflexia, diaforese, tremores, calafrios, febre, diarreia e/ou falta de coordenação. Este síndrome pode ser uma das consequências da administração de trazodona com outros fármacos serotoninérgicos como a paroxetina, iMAOs, sertalina ou nefazolona (106-108). Geralmente, esta condição pode ser revertida pela descontinuação da medicação ou através de cuidados de suporte. Em casos mais graves pode ser necessário o uso de medicamentos anti-serotoninérgicos como a ciproheptadina, a metisergida e/ou o propranolol (109).

Os casos mais comuns de intoxicação com trazodona caracterizam-se por quadros de sedação ou sonolência, ataxia, hipotensão, tonturas, bradicardia, perda de coordenação muscular, náuseas e/ou vômitos podendo também ocorrer casos mais extremos de coma ou mesmo morte (59, 70, 110).

As concentrações sanguíneas e as quantidades ingeridas de trazodona estão relacionadas com os sintomas que ela provoca. A tabela seguinte (tabela IV) mostra alguns dados, obtidos em estudos já efetuados.

**Tabela IV** - Quantidade de trazodona ingerida, concentrações plasmáticas da trazodona e sintomas adversos associados.

Trazodona		Outras substâncias		Sintomas	Ref.
Quantidade administrada (g)	Concentrações plasmáticas (mg/mL)	Quantidade ingerida (mg)	Concentrações plasmáticas		
ND	15 a 19	ND	ND	Ataxia e sonolência	(110)
2	ND	ND	ND	Arritmia ventricular	(111)
2	ND	Metiltestosterona		Pressão arterial elevada e vômitos	(112)
		200	ND		
2,9	ND	Alprazolam		Sedação e boca seca	(112)
		8	ND		
4 a 8	25,7	ND	ND	Overdose	(113)
1,3	ND	Sertalina		Síndrome serotoninérgico; Overdose	(108)
		6000	ND		
ND	0,0287	Dotiepina		Morte	(114)
		NA	28,7 µm/mL		

(ND - não determinado)

Estudos como os mencionados na tabela IV mostram que a trazodona por si tem uma toxicidade reduzida, uma vez que, para que provoque morte, em monoterapia, têm de ser atingidas concentrações sanguíneas de aproximadamente 9 a 32 mg/L. Como tal, mortes resultantes da toma deste fármaco raramente são derivadas da sua toma isolada, devendo resultar da toma concomitante com outros antidepressivos ou outros fármacos, álcool ou derivar da toxicidade de alguns dos seus metabolitos (59, 110, 115, 116).

Um estudo feito por Martinez e colaboradores em 2005 pretendeu avaliar as fatalidades decorrentes do uso de trazodona e concluíram que aproximadamente 70 % dos casos, se deveram a tentativas de suicídio, uma vez que a trazodona não tem capacidade de suprimir ideais de suicídio em pacientes deprimidos (59).

Em casos de deteção de toxicidade por trazodona o tratamento deve contemplar uma lavagem gástrica e a administração de carvão ativado (59, 70).

Um estudo feito em 1996 por McElhaton e colaboradores mostrou que a administração de trazodona é segura em mulheres grávidas, uma vez que não apresenta quaisquer efeitos em recém-nascidos havendo, no entanto, uma pequena probabilidade de provocar algumas desordens neonatais ou até mesmo um parto prematuro. No entanto, este estudo é pouco representativo dado o reduzido tamanho da amostra (64).

### 2.1.1.7 Interações farmacológicas e não farmacológicas

De uma forma geral, a trazodona não apresenta muitas interações farmacológicas. No entanto, o uso concomitante de trazodona com fármacos que inibem a CYP3A4, que é a isoforma do CYP450 mais conhecida e responsável pelo metabolismo de muitos fármacos entre eles a trazodona, levam a um aumento significativo dos seus níveis séricos, e como tal, tais associações devem ser evitadas ou, no caso de serem necessárias, uma dose baixa de trazodona deve ser administrada (57, 65, 117).

Devem também ser evitadas associações com outros fármacos que atuam direta ou indiretamente na serotonina devido à probabilidade aumentada de desenvolvimento de síndrome serotoninérgica ou problemas cardíacos (57, 65, 117). Na tabela seguinte (tabela V) encontram-se resumidas algumas das interações farmacológicas da trazodona com outros fármacos assim como a descrição dos efeitos destas interações nos seus níveis plasmáticos com os quais interagem e nas repercussões terapêuticas da sua combinação.

Tabela V - Tabela resumo das interações de fármacos com a trazodona.

Fármaco	Níveis plasmáticos	Efeito	Referência
Fluoxetina	Aumento do mCPP	Efeito aditivo na depressão resistente	(117)
Fentanilo com Paracetamol	-	Efeito aditivo no tratamento da dor que permite um aumento do efeito e uma diminuição dos efeitos adversos individuais	(118)
Carbamazepina	Diminuição da trazodona Aumento da carbamazepina	Ataxia, náuseas, sedação, diplopia, tremores e a perda de eficácia terapêutica da trazodona	(117)
Cetoconazol	Aumento da trazodona	Forte inibição competitiva da formação de mCPP	(78)
iMAOs	-	Crises hipertensivas ou síndrome serotoninérgica	(117)
Indinavir	Aumento da trazodona	Inibição da formação de mCPP	(78)
Ritonavir	Aumento da trazodona		
Bupropiona	Aumento de mCPP	Efeito aditivo na depressão resistente; Aumento do risco de convulsões	(65, 70, 117)
Paroxetina	Aumento de mCPP	Efeito aditivo na depressão resistente	(117)
Fenitoina	Diminuição da trazodona	Perda da eficácia terapêutica da trazodona	(117)
Varfarina	-	Diminuição do tempo de protrombina	(65, 70)

Tabela V - Tabela resumo das interações de fármacos com a trazodona (continuação).

Fármaco	Níveis plasmáticos	Efeito	Referência
Álcool	Administração de curta duração: aumento da trazodona Administração crónica: diminuição da trazodona	Administração de curta duração: diminuição do metabolismo de 1ª passagem Administração crónica: induz a metabolização hepática	(70)
Anticolinérgicos		Aumentam do efeito anticolinérgico	(70)
Antipsicóticos	Aumento dos antipsicóticos	Potenciação do efeito hipertensor	(70)
Depressores do sistema nervoso central (SNC)	-	Aumento da sedação e depressão do SNC	(65, 70)
Ácido acetilsalicílico	-	Aumento de depressão do SNC	(65)

(-) sem efeito.

No que diz respeito às interações não farmacológicas pouco ainda está descrito. No entanto, sabe-se que este fármaco interage com alguns extratos de plantas: a silimarina, o hipericão e o *Ginkgo biloba* (119-121).

A silimarina é um extracto da planta *Silybum marianum* muito usado devido aos seus efeitos hepatoprotectores. O seu principal constituinte bioactivo, a silibinina, está hoje presente no mercado português na forma de pó para soluções de perfusão e é usado em intoxicações provocadas pelo cogumelo *Amanita phalloides*. Chang e colaboradores mostraram que a co-administração de silibinina com trazodona em ratos diminui a quantidade de fármaco no plasma e que aumenta a quantidade de silibinina. Contudo, como a silimarina contém apenas 35 % de silibinina e esta não interage com a trazodona, há uma segurança relativa na administração da silimarina com trazodona (120).

O hipericão (*Hypericum perforatum*) ou, como é mais conhecido, a erva de São João, é uma planta curativa usada desde a antiguidade para o tratamento de depressão. Quando se administra trazodona e hipericão em simultâneo pode haver um comprometimento do metabolismo normal da trazodona ou até mesmo o agravamento de alguns dos efeitos adversos associados a este fármaco, nomeadamente a síndrome serotoninérgica (121, 122).

Os extratos secos de *Ginkgo biloba* são usados hoje em dia para a produção de uma diversidade de medicamentos fitoterapêuticos disponíveis no mercado português em diversas formulações. Estes extratos são normalmente administrados para o tratamento de doenças como a claudicação intermitente, a insuficiência cerebral e a doença de Alzheimer. A interação de *Ginkgo biloba* com a trazodona provoca o aumento do efeito sedativo da trazodona podendo levar mesmo a casos de coma, defendendo, alguns autores, que este efeito é uma consequência da indução da CYP3A4 (119, 123).

## 2.2.1 Hipericão

### 2.2.1.1 Caracterização geral

*Hypericum perforatum* L., vulgarmente designado como hipericão ou erva de São João, é uma planta perene, nativa da Europa, Ásia Ocidental e Norte de África cuja utilização numa grande variedade de doenças remonta à Grécia Antiga. Desde então esta erva tem sido utilizada para o tratamento de diversas condições ou patologias como ansiedade, depressão e queimaduras (124, 125). Muitos estudos têm sido feitos usando esta planta, no entanto, estudos recentes sugerem que esta possa também ser usada no tratamento de outras patologias, que incluem cancro, inflamação e doenças bacterianas e virais, devido sobretudo às suas propriedades antioxidantes e neuroprotectoras (124, 125). O hipericão pertence à família *Hypericaceae* e ao género *Hypericum* que é constituído por cerca de 400 espécies de ervas e arbustos (124, 125). Esta planta encontra-se comercialmente disponível sob a forma de comprimidos, cápsulas, chás e tinturas (124).

### 2.2.1.2 Compostos ativos

O hipericão tem dezenas de substâncias biologicamente activas. Através de alguns estudos foram identificadas 7 classes de compostos activos: as naftodiantronas, os derivados floroglucinol, as proantocianidinas, os óleos essenciais, os fenilpropanos, as xantinas e os flavonóides (tabela VI) (124-127).

Tabela VI - Exemplos dos compostos ativos do extracto de hipericão (125).

Composto activo	Exemplo
Naftodiantronas	Hipericina e pseudohipericina
Derivados do floroglucinol	Hiperforina
Proantocianidinas	Procianidina, catequina e epicatequina
Óleos essenciais	Terpenos e álcoois
Fenilpropanos	Ácido clorogénico e ácido cafeico
Xantinas	Noratiriol
Flavonóides	Quercetina, hiperosídeo, quercitrina, isoquercitrina e rutina
Bioflavonóides	Biapigenina

Os dois maiores constituintes activos são a hipericina e a hiperforina (124) cujas estruturas químicas se encontram na figura abaixo (figura 3).

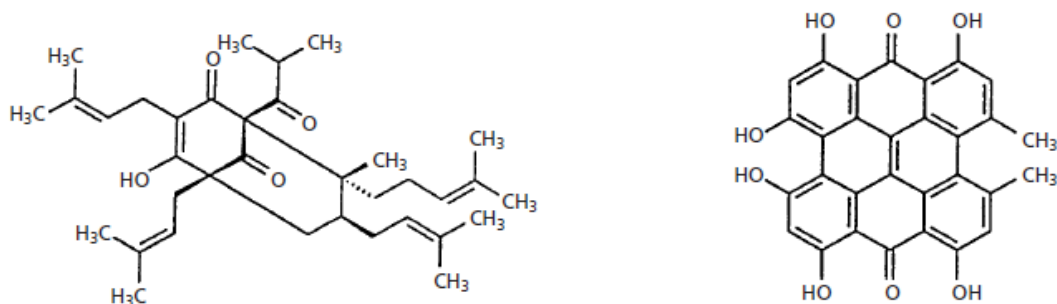


Figura 3 - Estruturas químicas da hiperforina e da hipericina (126).

### 2.2.1.3 Mecanismo de ação

O hipericão é usado, fundamentalmente devido às suas propriedades antidepressivas. De uma forma geral, os antidepressivos usados atualmente na prática terapêutica fazem diminuir o *re-uptake* a partir da fenda sinática de monoaminas, sejam elas a noradrenalina, a serotonina ou a dopamina. Estudos *in vitro* realizados recorrendo à utilização de extrato de hipericão demonstraram que o seu principal mecanismo de ação passa pela inibição da monoamina oxidase (MAO) proporcionando desta forma um efeito similar aos demais antidepressivos já existentes (125).

Os dois principais compostos ativos do hipericão atuam de diferentes formas para o efeito antidepressivo: a hipericina tem uma forte afinidade para os receptores sigma reguladores dos níveis de dopamina. Este composto é um antagonista do receptor de adenosina, benzodiazepinas, GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, tendo também a capacidade de estimular o fluxo sanguíneo capilar e de inibir, em concentrações elevadas, e *in vitro*, as enzimas MAO<sub>A</sub> e MAO<sub>B</sub> que estão envolvidas na degradação de neurotransmissores (124); a hiperforina é um potente inibidor da recaptação de serotonina (através do aumento intracelular de sódio e cálcio), dopamina, noradrenalina, GABA e L-glutamato a partir da fenda sináptica (124). Apesar da hiperforina e a hipericina desempenharem um papel importante no tratamento da depressão, estudos clínicos e experimentais evidenciam que a hiperforina é o composto maioritariamente requerido para o seu tratamento (126).

### 2.2.1.4 Aplicações terapêuticas

Atualmente, o hipericão é usado no tratamento de depressões ou de distúrbios de comportamento. No entanto, pode ter também outras aplicações terapêuticas como antibacteriano, antiviral, anticancerígeno, antioxidante, neuroprotector ou anti-inflamatório (124). A tabela seguinte resume as propriedades terapêuticas de cada princípio ativo (tabela VII).

**Tabela VII** - Tabela resumo das propriedades terapêuticas de cada princípio ativo do hipericão (125).

Composto activo	Propriedades terapêuticas
Naftodiantronas	Antidepressivo e antiviral
Derivados do floroglucinol	Antidepressivo e antibacteriano
Proantocianidinas	Anti-inflamatório e antioxidante
Óleos essenciais	-
Fenilpropanos	-
Xantinas	Antidepressivo
Flavonóides	Antidepressivo, antioxidante e anti-inflamatório
Bioflavonóides	Sedativo e anti-inflamatório

Vários estudos têm sido feitos para avaliar a eficácia do hipericão como antidepressivo. O hipericão é mais eficaz no tratamento desta doença e, quando comparado com outros antidepressivos a sua eficácia é muito semelhante no tratamento de depressões agudas. Para além disso, observou-se também que o uso de hipericão poder prevenir recaídas e reincidências de depressões (125).

O poder antibacteriano do hipericão é-lhe conferido essencialmente pela hiperforina. Este composto tem a capacidade de inibir o crescimento de algumas espécies de microrganismos incluindo bactérias gram-negativas e *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina e à penicilina (124, 128). No que diz respeito à atividade antiviral, vários estudos têm mostrado que a hipericina possui a capacidade de inativar vírus com cápsula em várias etapas do seu ciclo de vida, não tendo qualquer efeito em vírus sem cápsula (124, 126, 129).

Um estudo feito por Schempp e colaboradores (2002) mostrou, em estudos *in vitro*, que a hiperforina tinha a capacidade de induzir a apoptose, acionando algumas vias de morte celular, em células cancerígenas e, como tal, reduzir o crescimento tumoral (124, 130). Em 2003, Hostanska e colaboradores demonstraram que a ação sinérgica da hiperforina e da hipericina contribuíam para a redução do desenvolvimento de leucemia (124, 131).

Os flavonóides presentes no extrato de hipericão conferem-lhe propriedades antioxidantes e neuroprotetoras que podem ser benéficas em doenças como a de Parkinson e de Alzheimer através da diminuição da oxidação da membrana lipídica da mitocôndria e por ajudarem a manter o potencial eléctrico transmembranar deste organelo (124).

Em 2003, Elisa Tedeschi e colaboradores observaram que, através da indução da síntese de ácido nítrico, o hipericão era capaz de produzir um efeito anti-inflamatório nos tecidos (124, 132).

### 2.2.1.5 Efeitos adversos e tóxicos

A grande maioria dos efeitos adversos provocados pelo hipericão são: sintomas gastrointestinais, reações alérgicas, tonturas, confusão, inquietação, letargia e secura da boca. Estes sintomas são por norma leves e transitórios, no entanto, alguns doentes podem experimentar outro tipo de sintomas menos comuns como a fotossensibilidade. A hipericina



presente no hipericão é fotossensível, o que pode desencadear uma reação adversa cutânea quando administrada em doses elevadas. Para além disso, também se devem proteger os olhos contra a exposição excessiva ao sol dado que a toma de hipericão pode ter efeitos fototóxicos ao nível do olho (124, 126, 133).

Com base em estudos *in vivo* e *in vitro* foi demonstrado que o extrato de hipericão não possui potencial genotóxico ou mutagénico (124).

### **2.2.1.6 Interações farmacológicas e não farmacológicas**

Os suplementos de hipericão, quando tomados em dose individual diária, não apresentam muitos efeitos adversos. No entanto, tal facto torna-se uma preocupação quando o doente toma um ou mais medicamentos simultaneamente com um qualquer suplemento de hipericão. As interações entre os demais medicamentos e o hipericão podem ocorrer dado o facto do hipericão induzir quer a glicoproteína-P quer algumas isoformas do citocromo P450, como a CYP3A4, já mencionada anteriormente (124).

A glicoproteína-P é uma bomba de efluxo dependente de trifosfato de adenosina (ATP) que funciona como transportador de várias moléculas através das membranas intra e extracelulares, estando também envolvida na resistência a vários fármacos. A toma de hipericão faz com que a expressão desta proteína seja regulada positivamente, tendo como consequência a diminuição ou aumento da eficácia de outros medicamentos que possam estar a ser tomados em simultâneo (124, 134).

As CYP450 é uma família de enzimas responsáveis por metabolizar substratos e catalizar reações diversas especialmente a nível hepático. Esta família está envolvida na interação entre fármacos e apresenta diversas isoformas, sendo a mais comum a isoforma CYP3A4, que é a enzima responsável pela metabolização de mais de 50 % dos fármacos comercialmente disponíveis (124). Muitos estudos têm sido feitos para se determinar se o extracto de hipericão induz ou inibe a CYP3A4. A maior parte dos estudos *in vivo* e *in vitro* realizados tem mostrado que o hipericão induz a expressão de várias isoformas dos CYP450, em especial da isoforma 3A4, fazendo com que outros fármacos presentes no organismo sejam mais rapidamente metabolizados e, como tal, vejam o seu efeito terapêutico alterado. São exemplos desses mesmos fármacos: a ciclosporina, a teofilina e a varfarina (124, 125, 133, 135). No entanto, um estudo realizado por Hellum e colaboradores (2008) evidenciou precisamente o contrário: neste trabalho foi observado que a erva de São João inibia de forma eficaz a CYP3A4 levando a um aumento das concentrações plasmáticas de outros fármacos presentes (136).

Para este trabalho as interações mais relevantes são as que ocorrem entre o hipericão e os antidepressivos. Estudos anteriores mostraram que a interação do hipericão com inibidores seletivos da recaptção da serotonina, antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO ou com nefazodona provoca alterações farmacocinéticas em alguns dos antidepressivos e um aumento do seu efeito, podendo conduzir a reações adversas graves como é o caso do síndrome serotoninérgico (137).

## 2.2 Objetivos

A trazodona é um fármaco com bastantes anos de existência e com alguns dados comprovados da sua atividade no tratamento de inúmeras patologias. Contudo, pouco se sabe acerca das suas possíveis interações com extratos ou outros produtos naturais. Por outro lado, o extrato de hipericão é um produto natural usado desde a Antiguidade com evidências de inúmeras interações com outros fármacos administrados ao mesmo tempo ao nível, quer da sua farmacocinética quer da sua farmacodinâmica.

Dado o crescente uso de antidepressivos e a antiga prática do uso de produtos naturais para o tratamento de doenças como a depressão, torna-se cada vez mais pertinente perceber como é que, neste caso, a trazodona e o hipericão interagem quando administrados concomitantemente.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a toxicidade *in vitro* promovida pela trazodona e pelo extrato de hipericão, administrados separadamente ou em conjunto, em linhas de celulares Caco-2 e Hep G2, através de ensaios de MTT.

## 2.3 Materiais e Métodos

### 2.3.1 Materiais

#### 2.3.1.1 Compostos, soluções e meios de cultura

- 40 mM HCl em isopropanol
- Brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difeniltetrazólio (MTT) (Sigma Aldrich, Inc.)
- Corante azul de triptano (0,4 %)
- Dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma Aldrich, Inc.)
- *Dulbecco's Modified Eagle's Medium - high glucose* completo (DMEM-C) (Sigma Aldrich, Inc.)
- *Dulbecco's Modified Eagle's Medium - high glucose* incompleto (DMEM-I) (Sigma Aldrich, Inc.)
- Etanol a 70 %
- Etanol absoluto
- Extrato hidroalcoólico de hipericão (*Hypericum perforatum*; 0,3 % hipericina), (EPO Srl.)
- Mistura de antibióticos e antimicótico (penicilina, streptomina e anfotericina B) (Sigma Aldrich, Inc.)
- *Roswell Park Memorial Institute 1640 Medium* completo (RPMI-C) (Sigma Aldrich, Inc.)
- *Roswell Park Memorial Institute 1640 Medium* incompleto (RPMI-I) (Sigma Aldrich, Inc.)

- Tampão fosfato salino 1X (PBS 1X)
- Trazodona (Sigma Aldrich, Inc.)
- Tripsina-EDTA 0,25 % (Sigma Aldrich, Inc.)

### 2.3.1.2 Equipamentos

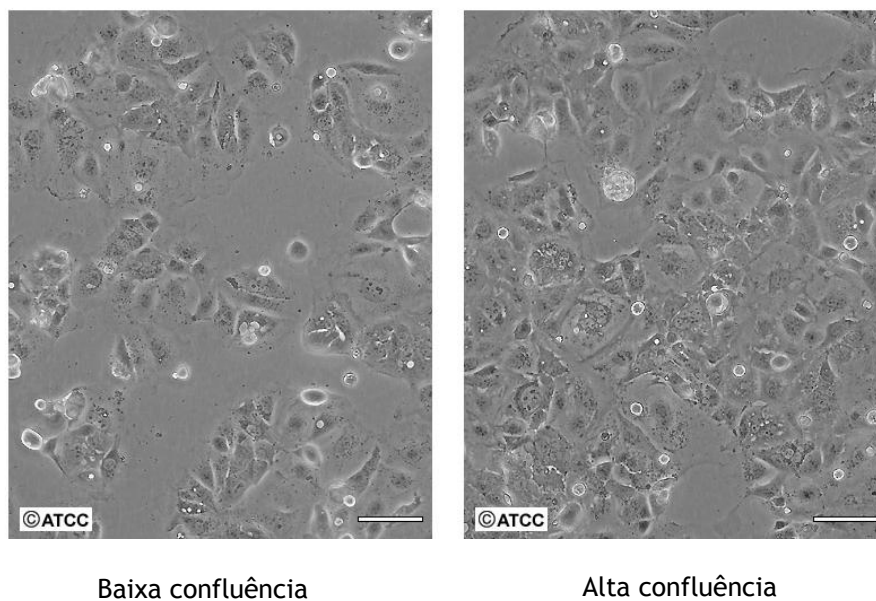
- Câmara de fluxo laminar NUAIRE *Class II*
- Centrífuga Mikro 20 Hettich
- Centrífuga Sigma 3K18C Bioblockscientific
- Estufa NUAIRE DHD *Autoflow CO<sub>2</sub> Air-Jacketed incubator*
- Hemocitómetro ou câmara de Neubauer
- Leitor espectrofotométrico de microplacas Anthos<sub>2020</sub>
- Microscópio ótico Olympus CK 40

### 2.3.2 Linhas Celulares

#### 2.3.2.1 Caco-2

A linha de celular Caco-2 foi estabelecida em 1970 a partir de um tumor gastrointestinal humano e mantém várias das características morfológicas e biológicas dos enterócitos do intestino delgado. Esta linha celular tem uma população muito heterogênea, apresentando subpopulações com diferentes características morfológicas, afetadas tanto pelo número de passagens como pela composição ou o pH do meio. De facto, o número de passagens pode afectar a sua morfologia, a taxa de proliferação, a densidade celular e a actividade metabólica. Por outro lado, o pH e a composição do meio podem interferir ao nível da motilidade, da proliferação, da diferenciação ou da permeabilidade das células (138).

No presente estudo, as células Caco-2 foram usadas entre as passagens 26 e 36. Foram mantidas em meio RPMI-C (meio RPMI suplementado com 10 % de soro fetal bovino (FBS) e 100 µg/mL de mistura de antibióticos). Aquando da realização dos ensaios de MTT, as células foram incubadas com RPMI-I, o qual difere do RPMI-C pela ausência de FBS.

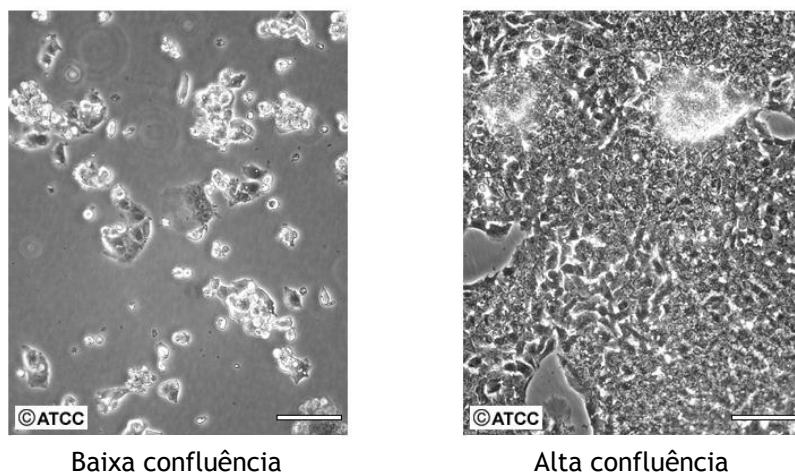


**Figura 4** - Morfologia das células Caco-2 ao microscópio ótico composto, ampliação 40x (em baixa e alta confluência) (139)

### 2.3.2.2 Hep G2

A linha de celular de adenocarcinoma hepático humano, Hep G2, foi estabelecida pela primeira vez em 1979 por Barbara Knowles e seus colegas a partir de biópsias de fígado humano (140, 141). Em condições normais crescem a 37 °C com 5 % de CO<sub>2</sub> a pH 7,4 (140). Esta linha possui bastantes propriedades dos hepatócitos e, aquando da sua maturação, podem produzir proteínas hepáticas específicas como por exemplo a albumina. Devido às suas características são muitas vezes usadas em estudos de metabolismo hepático, de hepatotoxicidade e de oncogénese (140, 141).

As células Hep G2 foram mantidas em meio DMEM-C (meio DMEM suplementado com 10 % de FBS e 100 µg/mL de mistura de antibióticos). Para a realização dos ensaios de MTT, as células foram incubadas com DMEM-I, o qual difere do DMEM-C pela ausência de FBS.



**Figura 5** - Morfologia das células Hep G2 ao microscópio óptico composto, ampliação 40x (em baixa e alta confluência) (142).

### 2.3.3 Manutenção das culturas celulares e da área de trabalho

Antes de iniciar o trabalho na câmara de fluxo laminar, a lâmpada de UV da mesma deve ser ligada durante 15 min de forma a esterilizar o seu interior. Aproximadamente 5 min antes do início da manipulação deve-se: ligar o fluxo vertical; ligar a luz do interior da câmara; subir o vidro da câmara, até ao limite máximo indicado; borrifar a câmara com etanol a 70% e limpar todo o seu interior.

Todos os meios de cultura e soluções a usar devem ser previamente aquecidos; devem usar-se sempre luvas quando se está a trabalhar na sala de cultura; borrifar-se com etanol 70 % todo o material antes de o colocar dentro da câmara de fluxo laminar; e, no interior da câmara, colocar sempre todas as tampas (dos frascos, meios, tubos, etc.) voltadas para baixo.

No final da manipulação das células deve-se passar lixívia pelo sistema de aspiração, despejar o reservatório de resíduos, limpar o interior da câmara com etanol 70 %; e, fechar e desligar a câmara.

#### 2.3.3.1 Caracterização e preparação dos meios de cultura

Fazem parte dos constituintes básicos de um meio de cultura (MC): água, sais inorgânicos, hidratos de carbono, vitaminas, aminoácidos, lípidos e suplementos, podendo também ser adicionados, caso haja necessidade, sistemas tampão e indicadores de pH ao meio de cultura. Na manutenção das culturas e no crescimento celular, são usados meios de cultura suplementados com FBS por estes conterem suplementos como é o caso dos fatores de crescimento, albumina, fatores de adesão celular, antiproteases e transportadores do ião  $Fe^{3+}$ , imprescindíveis ao crescimento celular.

A composição de cada meio deve adequar-se à linha celular que se pretende usar, e para tal, os meios são preparados consoante as necessidades nutricionais e de sobrevivência de cada linha celular.

Aquando da realização de ensaios (incubação com compostos para posterior realização dos ensaios de MTT) o FBS foi retirado por conter alguns constituintes não quantificados que poderiam de algum modo interferir com as experiências.

No decorrer deste estudo foram usados 4 meios de cultura de composição distinta, 2 com soro e 2 sem soro, já distinguidos anteriormente:

- Meio de cultura DMEM-C;
- Meio de cultura DMEM-I;
- Meio de cultura RPMI-C;
- Meio de cultura RPMI-I.

### 2.3.3.3 Descongelamento e contagem

As células foram retiradas do azoto líquido e descongeladas num banho a 37 °C. Foram transferidas para um tudo de 15 mL contendo 4 a 5 mL de meio de cultura previamente aquecido a 37 °C, tendo sido posteriormente centrifugadas a 230 rotações por minuto (rpm) durante 5 min. Após este passo o sobrenadante foi descartado, o *pellet* foi ressuscitado e o volume equivalente a  $1 \times 10^6$  células foi adicionado a um frasco de 25 cm<sup>2</sup> perfazendo um volume total de 5 mL com meio de cultura completo, apropriado à cultura celular.

Para efetuar a contagem celular após a obtenção do *pellet* de células e sua ressuspensão em 1 mL de meio de cultura apropriado retiraram-se 10 µL da suspensão de células e adicionaram-se 10 µL de azul de tripano 0,25 %. A suspensão foi colocada num hemocitómetro (câmara de Neubauer) e com o auxílio de um microscópio ótico contaram-se as células viáveis (não incorporaram o corante) em cada um dos quatro quadrantes de quadrícula mais fina (figura 6). Para calcular a concentração de células aplicou-se a seguinte fórmula:

$$\text{n}^\circ \text{ de células/mL} = \text{média das células nos quadrantes} \times 10^4 \times 2$$

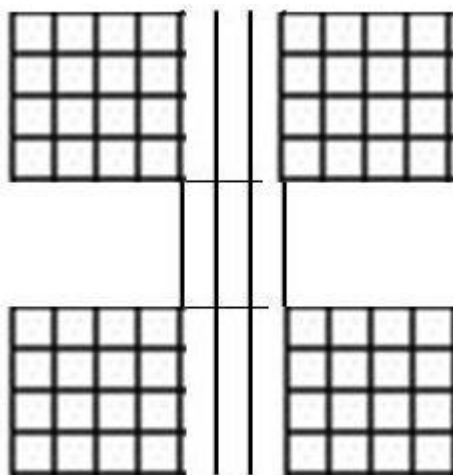


Figura 6 - Aspeto de um hemocítmetro ou câmara de Neubauer, ao microscópico ótico composto.

#### 2.3.3.4 Tripsinização

Quando as células Caco-2 e Hep G2 atingiram 85-90 % e 90-95 % de confluência, respetivamente, procedeu-se à sua tripsinização. Para tal, aspirou-se o meio dos frascos de cultura que continham as células em crescimento e lavou-se com PBS 1X adicionando-o ao frasco de cultura e fazendo-o circular suavemente sobre as células. Aspirou-se o PBS 1X e adicionou-se tripsina-EDTA 0,25 % (2 mL por frasco de cultura de 25 cm<sup>2</sup>, 4 mL por frasco de cultura de 75 cm<sup>2</sup> e 8 mL por frasco de cultura de 175 cm<sup>2</sup>) deixando-a atuar aproximadamente durante 5 min, na estufa a 37 °C. Auxiliou-se o processo com ligeiras pancadas secas no frasco que continha as células.

Quando as células deixaram de estar aderidas ao frasco de cultura, parou-se a reação da tripsina ao adicionar o dobro do volume desta, de meio de cultura completo apropriado. Recuperou-se a suspensão de células para um tubo de 15 / 50 mL e centrifugou-se a 230 rpm durante 5 min. Após a centrifugação o sobrenadante foi descartado e o *pellet* ressuspensionado em 1 mL de meio de cultura apropriado. As células ressuspensionadas em meio foram transferidas para um ou mais frascos de cultura previamente identificados com a designação das células, o nº da passagem, o nome (acrónimo) do utilizador e a data. O número de células por frasco foi:

- 3×10<sup>5</sup> em frascos de 25 cm<sup>2</sup>
- 2×10<sup>6</sup> em frascos de 75 cm<sup>2</sup>
- 1×10<sup>7</sup> em frascos de 175 cm<sup>2</sup>

No caso de se pretenderem tripsinizar células para placas de 96 poços, o processo foi semelhante ao descrito anteriormente, tendo, no final, sido adicionadas 2×10<sup>4</sup> células por poço.

Nota: os volumes de meio de cultura usados de acordo com os frascos de cultura foram:

- 5 mL em frascos de 25 cm<sup>2</sup>

- 15 mL em frascos de 75 cm<sup>2</sup>
- 30 mL em frascos de 175 cm<sup>2</sup>.

### **2.3.3.5 Congelamento**

Para o congelamento das células procedeu-se de modo semelhante ao descrito em cima no ponto 2.3.3.4 e, após a contagem de células, congelaram-se  $1 \times 10^6$  células por tubo de criopreservação em meio de cultura completo apropriado, contendo adicionalmente 10 % de DMSO.

## **2.3.4 Incubação das células com os compostos**

### **2.3.4.1 Preparação das soluções de trazodona e/ou hipericão**

A partir das soluções *stock* foram preparadas soluções intermédias de trazodona e de extrato de hipericão. A solução *stock* de trazodona foi preparada a 10 mM em DMSO, a partir da qual foram feitas diluições sucessivas para se obterem as concentrações de 1, 10, 100 e 400  $\mu\text{M}$ , sendo estas diluições feitas com o meio de cultura apropriado a cada linha celular, na ausência de FBS.

A solução *stock* de extrato de hipericão de 10 mM foi feita a partir da diluição de um extrato hidroalcoólico de *Hypericum perforatum* numa solução de 5 % de DMSO e 0,1 % de HCl 1 M. Foram feitas as diluições sucessivas em meio de cultura adequado a cada linha celular para se obterem as concentrações de 1 e 10  $\mu\text{M}$ .

### **2.3.4.2 Incubação**

As células foram incubadas com diferentes concentrações e durante intervalos de tempo determinados. Para a trazodona as concentrações escolhidas foram 0, 1, 10, 100 e 400  $\mu\text{M}$ ; para o extrato de hipericão escolheram-se as concentrações de 0, 1 e 10  $\mu\text{M}$  e para a combinação entre os dois compostos as concentrações escolhidas foram de 0, 1 e 10  $\mu\text{M}$  de cada um dos dois compostos. Para cada uma das concentrações testadas, os períodos de incubação das células com os compostos escolhidos foram de 12, 24, 48 e 72 h.

Aproximadamente 12 h antes de se incubarem as células com o fármaco e/ou o extrato incubaram-se as células com meio de cultura apropriado sem FBS. Após essas 12 h, o meio incompleto foi novamente aspirado e as células foram incubadas com o fármaco e/ou extrato nas concentrações definidas. Para este trabalho, após a incubação com os compostos durante 12, 24, 48 ou 72 horas, a incubação foi terminada e os ensaios de MTT foram realizados.

Cada ensaio foi realizado em quintuplicado e cada experiência foi repetida, independentemente, no mínimo três vezes.



## 2.3.5 Ensaios de MTT

### 2.3.5.1 Fundamento teórico

O ensaio de MTT permite avaliar os efeitos de diversos compostos ao nível da proliferação/viabilidade celular e consequentemente da atividade metabólica das células.

Este ensaio espectrofotométrico (colorimétrico) avalia a atividade metabólica das células através da quantificação da redução metabólica do MTT por desidrogenases mitocondriais associadas ao NADPH e ao NADH, resultando na produção de cristais de formazano (de cor azul-púrpura/violeta), insolúveis em água, no interior das células.

A redução do MTT ocorre apenas quando as redutases das células estão ativas, ou seja, quando as células são viáveis, assim, a sua conversão, é usualmente usada como medida da proliferação ou viabilidade celular.

Quando determinados compostos contactam com as células, o ensaio de MTT é usado para avaliar a capacidade de inibição da proliferação e a viabilidade das células.

### 2.3.5.2 Protocolo experimental

Após a exposição das células ao fármaco e/ou extrato, o meio de cultura foi aspirado e, na ausência de luz, adicionaram-se 150 µL de MTT 0,5 mg/mL a cada poço contendo as células e incubou-se durante 2 a 3 h a 37 °C numa atmosfera húmida com 5 % de CO<sub>2</sub>.

Após a incubação, aspirou-se o conteúdo de cada um dos poços, lavou-se uma vez com PBS 1X e adicionaram-se 150 µL de 40 mM HCl em isopropanol, para permitir a solubilização dos cristais de formazano formados. Passados 10 min o conteúdo de cada um dos poços foi transferido para uma placa de 96 poços limpa (para minimizar a interferência da coloração do extrato) e realizou-se a leitura da absorvância dos poços da placa contendo as células, num espectrofotómetro (leitor de microplacas), a 570 nm.

## 2.3.6 Tratamento Estatístico dos Resultados

A análise dos resultados foi realizada através do 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:

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

Obtiveram-se gráficos nos quais 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 com fármaco nem extracto).

Os valores obtidos para a viabilidade celular foram comparados usando o teste *t*-Student, através do qual se pesquisou a existência de diferenças significativas em termos de viabilidade entre os controlos (0  $\mu\text{M}$  de trazodona, 0  $\mu\text{M}$  de extracto de hipericão e 0  $\mu\text{M}$  de trazodona + 0  $\mu\text{M}$  hipericão) e as células dos grupos testados, para cada concentração e tempo testado. Os valores foram considerados estatisticamente significativos para  $p < 0,05$ (\*).

## 2.4 Resultados e Discussão

De acordo com o objetivo deste trabalho foram incubadas células Caco-2 e células Hep G2 com trazodona e extrato de hipericão, separadamente ou em conjunto, e determinou-se a sua viabilidade e proliferação celulares para várias concentrações e tempos de incubação definidos.

Para as duas linhas celulares foi necessário definir as concentrações e tempos a estudar. Com base em estudos realizados anteriormente definiram-se as concentrações a testar: trazodona - 0, 1, 10, 100 e 400  $\mu\text{M}$ ; extrato de hipericão - 0, 1 e 10  $\mu\text{M}$ ; combinação dos dois compostos - 0, 1  $\mu\text{M}$  de trazodona e 1  $\mu\text{M}$  de extrato de hipericão e 10  $\mu\text{M}$  de trazodona e 10  $\mu\text{M}$  de extrato de hipericão.

Inicialmente, estas não foram as concentrações escolhidas para a trazodona, uma vez que na primeira experiência, testaram-se 0, 1, 10, 50 e 100  $\mu\text{M}$  de trazodona, mas, aquando da análise dos resultados deste ensaio, observou-se que qualquer uma das concentrações incluídas não apresentava citotoxicidade significativa e, como tal, alargou-se a gama de concentrações de fármaco a testar.

Os tempos de incubação escolhidos foram também eles definidos com base em estudos realizados anteriormente pelo grupo e em estudos já publicados por outros autores. Assim definiu-se que se iriam realizar os ensaios de MTT após 12, 24, 48 e 72 h de incubação das células com o fármaco e/ou extrato de hipericão nas várias concentrações estabelecidas. Os resultados obtidos estão apresentados e descritos nas tabelas e figuras abaixo apresentadas.

Através da observação da tabela VIII e do gráfico da figura 7 podemos observar que, de um modo geral, as concentrações mais elevadas de trazodona (100 e 400  $\mu\text{M}$ ) promoveram o decréscimo da viabilidade celular nestas células, com o aumento do período de incubação com o fármaco. Com exceção para as concentrações de 1 e 10  $\mu\text{M}$  de trazodona, nas quais se observou um ligeiro decréscimo na viabilidade celular após 12 h de incubação, seguido de um ligeiro aumento às 24 e às 48 h e uma nova diminuição às 72h, para as concentrações mais elevadas de fármaco, sobretudo 400  $\mu\text{M}$ , foi notório um aumento da citotoxicidade com o aumento do período de incubação.

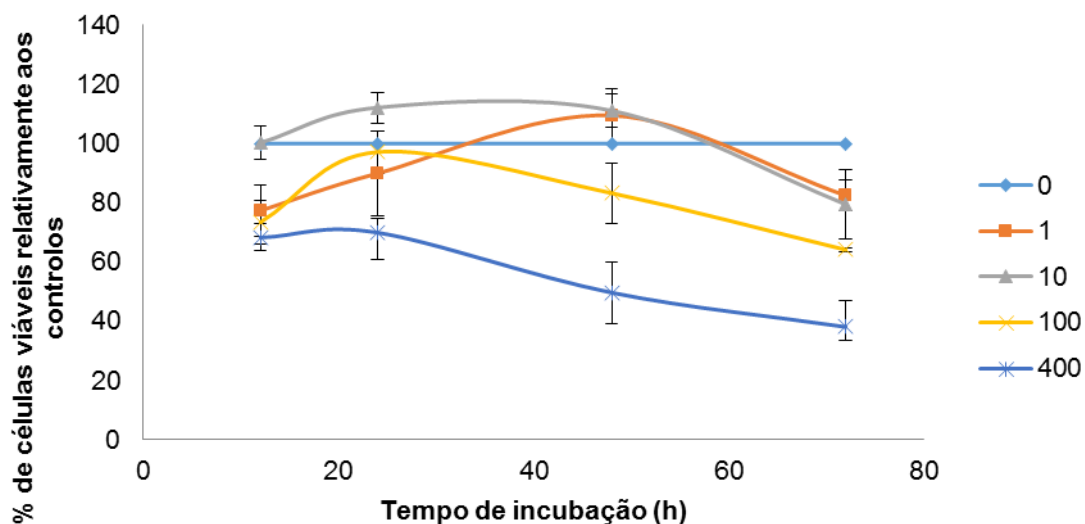
No geral, os resultados obtidos vão de encontro ao que Störmer e colaboradores identificaram em 2001. O estudo feito por estes autores mostrou que a toxicidade da trazodona até 30  $\mu\text{M}$  em incubações de 90 e 180 min não era significativa e, como tal não afetava o transporte da glicoproteína P. No entanto, a partir da concentração de 100  $\mu\text{M}$  a toxicidade da trazodona,

nos mesmos tempos de incubação, em células Caco-2 era já significativa, levando a uma inibição moderada da glicoproteína-P. (143).

**Tabela VIII** - Percentagem de células Caco-2 viáveis relativamente aos controlos e desvio-padrão associado após incubação com 0, 10, 100 ou 400  $\mu\text{M}$  de trazodona durante 12, 24, 48 ou 72 h de incubação. (\* $p < 0,05$ ).

Tempo de incubação (h) \ Concentração ( $\mu\text{M}$ )	12	24	48	72
0	100	100	100	100
1	77,39 $\pm$ 8,69*	89,92 $\pm$ 14,33	109,49 $\pm$ 9,04	82,47 $\pm$ 5,07*
10	100,28 $\pm$ 5,77	112,14 $\pm$ 5,21*	111,10 $\pm$ 5,52	79,48 $\pm$ 11,66
100	73,47 $\pm$ 7,42*	97,16 $\pm$ 7,09	83,28 $\pm$ 10,25	64,16 $\pm$ 0,58*
400	68,28 $\pm$ 4,61*	69,93 $\pm$ 8,93*	49,69 $\pm$ 10,5*	38,14 $\pm$ 4,81*

### Caco-2 - Trazodona



**Figura 7** - Percentagem de células Caco-2 viáveis relativamente aos controlos após incubação com 0, 10, 100 ou 400  $\mu\text{M}$  de trazodona durante 12, 24, 48 ou 72 h. (\* $p < 0,05$ ).

Com base na análise de dados da tabela IX e da figura 8, pode observar-se que a citotoxicidade promovida pelo extrato de hipericão nas células Caco-2 aumentou gradualmente até às 48 h em ambas as concentrações testadas. Dois estudos feitos em 2001 e 2005 por Perloff e colaboradores e Tian e colaboradores, respetivamente, nos quais utilizaram uma outra linha celular de células de adenocarcinoma do cólon humano (LS-180), observaram que a toxicidade do extrato de hipericão para períodos de incubação inferiores ou iguais a 48 h, aumentava a citotoxicidade nestas células, dependendo da concentração e do tempo de contacto com o extrato (144, 145).

No entanto, das 48 às 72 h o comportamento inverteu-se, ou seja, a toxicidade começou a diminuir e, após 72 h de incubação com 10  $\mu\text{M}$  de extrato a viabilidade celular assumiu valores

semelhantes aos dos controlos, enquanto que com 1  $\mu\text{M}$  os valores de viabilidade celular mantiveram-se bastante baixos ( $6,19 \pm 0,0029$ ). A diminuição da citotoxicidade, e consequente aumento da viabilidade celular, para a incubação destas células com 10  $\mu\text{M}$  de extrato de hipericão após as 48 h pode dever-se à metabolização dos constituintes do extrato que, de acordo com os resultados obtidos, terão originado metabolitos menos tóxicos para as células Caco-2. No entanto, tal hipótese teria de ser confirmada com outro tipo de estudos, nos quais se doseassem os metabolitos presentes após cada um dos períodos de incubação testados e sua proporção no extrato.

Tabela IX - Percentagem de células Caco-2 viáveis relativamente aos controlos e desvio-padrão associado após incubação com 0, 1 ou 10  $\mu\text{M}$  de extrato de hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h de incubação. (\* $p < 0,05$ ).

Tempo de incubação (h) \ Concentração ( $\mu\text{M}$ )	12	24	48	72
0	100	100	100	100
1	$101,95 \pm 11,06$	$87,66 \pm 5,65$	$15,87 \pm 6,88^*$	$33,81 \pm 6,19^*$
10	$27,25 \pm 5,93^*$	$31,52 \pm 9,86^*$	$25,10 \pm 6,55^*$	$96,75 \pm 13,86$

### Caco-2 - Extrato de Hipericão

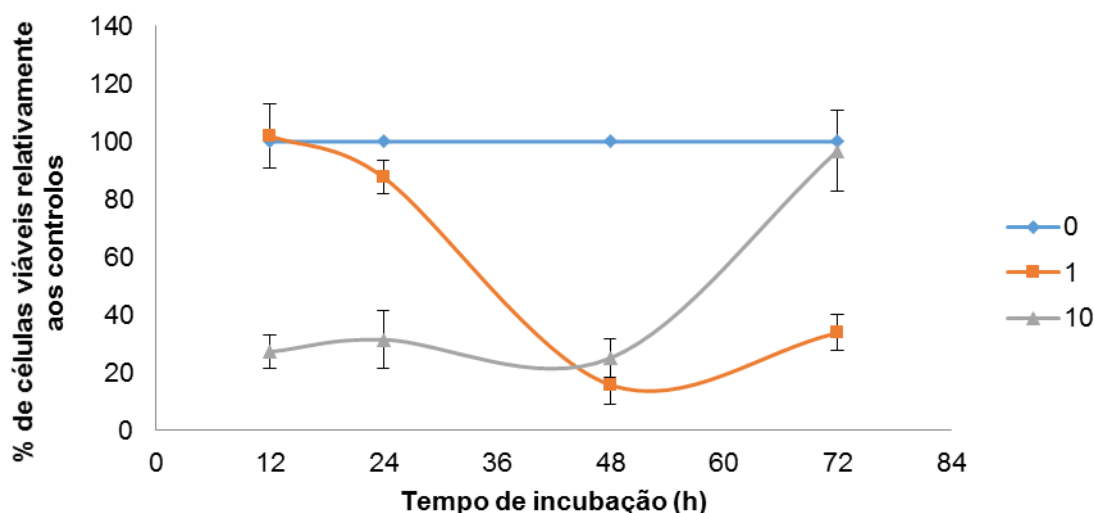


Figura 8 - Percentagem de células Caco-2 viáveis relativamente aos controlos após incubação com 0, 1 ou 10  $\mu\text{M}$  de extrato de hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h. (\* $p < 0,05$ ).

Quando se incubaram as células Caco-2 com os dois compostos em conjunto, a trazodona e o extrato de hipericão, observou-se que o comportamento ao nível da viabilidade celular é muito semelhante ao do extrato de hipericão sozinho, ou seja, a toxicidade aumenta até às 48 h e a partir daí sofre uma diminuição. Estes dados sugerem que, na presença do extrato, a trazodona, de um modo geral, não tem grandes efeitos na viabilidade celular das células Caco-2 quando comparado com o extrato de hipericão sozinho (Tabela X e Figura 9).

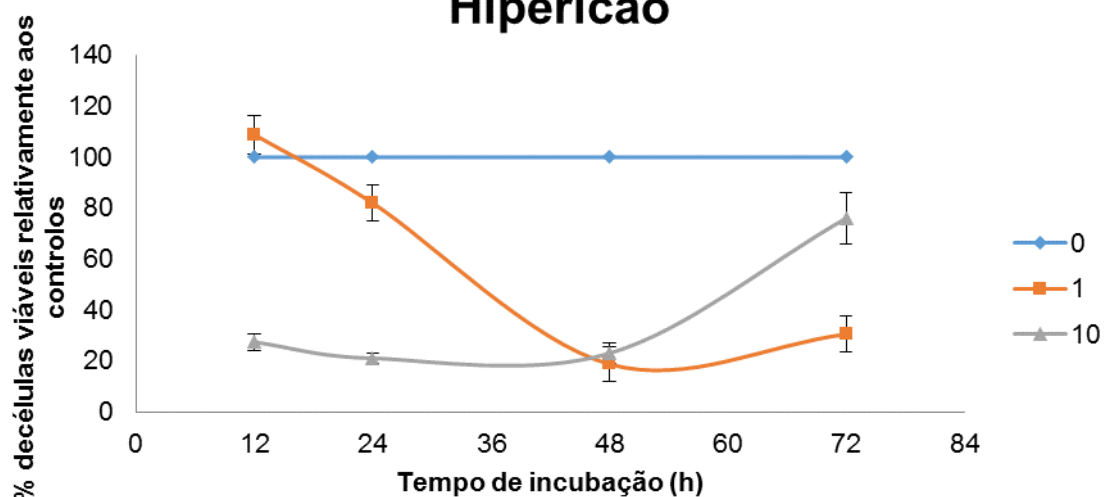
Sabe-se que o extrato de hipericão provoca o aumento da expressão da glicoproteína P, o que faz com que haja uma remoção, de outros fármacos presentes, da membrana celular, que por sua vez faz com que haja uma redução dos níveis intracelulares e dos níveis séricos desses mesmos fármacos (124). Através da análise do gráfico da figura 9, a ocorrência deste fenómeno poderá ser sugerida. De facto, a redução dos valores de viabilidade nestas células aquando da combinação dos dois compostos e quando comparados com os valores do extrato de hipericão sozinho sugerem que apesar da diminuição da viabilidade celular provocada pela trazodona, o extrato de hipericão tem a capacidade de diminuir, pelo menos, parte da atividade da trazodona.

No entanto, esta afirmação terá de ser confirmada por outro tipo de estudos, nomeadamente ao nível da expressão do mRNA e da proteína glicoproteína P nestas células após incubação com trazodona e extrato de hipericão.

**Tabela X** - Percentagem de células Caco-2 viáveis relativamente aos controlos e desvio-padrão associado após incubação com 0, 1 ou 10  $\mu\text{M}$  de trazodona e de extrato de hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h de incubação. (\* $p < 0,05$ ).

Tempo de incubação (h) \ Concentração ( $\mu\text{M}$ )	12	24	48	72
0	100	100	100	100
1	108,89 $\pm$ 7,68	82,01 $\pm$ 6,85	18,74 $\pm$ 6,70	30,50 $\pm$ 6,92
10	27,40 $\pm$ 3,29	21,05 $\pm$ 2,21	22,97 $\pm$ ,02	76,01 $\pm$ 9,94

### Caco-2 - Trazodona e Extrato de Hipericão



**Figura 9** - Percentagem de células Caco-2 viáveis relativamente aos controlos após incubação com 0, 1 ou 10  $\mu\text{M}$  de trazodona e de extrato de hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h. (\* $p < 0,05$ ).

O mesmo procedimento foi realizado para as células hepáticas Hep G2. Através da análise dos dados obtidos, e representados na tabela XI e figura 10, constatou-se que a trazodona, às 12

e às 24 h, apresentou citotoxicidade para concentrações iguais ou superiores a 100  $\mu\text{M}$  mas às 48 e às 72 h, tal efeito apenas foi observado para a concentração de 400  $\mu\text{M}$ .

Numa análise mais detalhada dos valores obtidos podemos observar que a viabilidade celular para a concentração de 1, 10 e 100  $\mu\text{M}$  não sofreu alterações relativamente aos controlos. No entanto, 100  $\mu\text{M}$  de trazodona promoveram um ligeiro decréscimo na viabilidade celular às 12 e às 24 h, sendo que a sua toxicidade diminuiu com o aumento do tempo de incubação com o fármaco. Considerando o tipo de células em questão, estes dados sugerem que estas células aumentam gradualmente a sua capacidade de metabolizar a trazodona e os seus metabolitos produzindo, ao longo do tempo, metabolitos menos tóxicos. De uma forma geral, para a concentração de 400  $\mu\text{M}$ , a viabilidade celular diminuiu ao longo do tempo e, como tal, pode concluir-se que a trazodona é tóxica para as células Hep G2, e vai aumentando com o aumento do período de incubação, até estabilizar após as 48 h de incubação.

Tabela XI - Percentagem de células Hep G2 viáveis relativamente aos controlos e desvio-padrão associado após incubação com 0, 10, 100 ou 400  $\mu\text{M}$  de trazodona durante 12, 24, 48 ou 72 h de incubação. (\* $p < 0,05$ ).

Tempo de incubação (h) \ Concentração ( $\mu\text{M}$ )	12	24	48	72
0	100	100	100	100
1	104,30 $\pm$ 4,21	99,21 $\pm$ 3,44	102,03 $\pm$ 5,31	113,01 $\pm$ 3,87*
10	104,98 $\pm$ 9,34	105,45 $\pm$ 7,32	102,40 $\pm$ 8,12	106,62 $\pm$ 6,28
100	85,70 $\pm$ 7,53*	91,77 $\pm$ 4,32*	103,22 $\pm$ 7,40	97,84 $\pm$ 5,80
400	71,44 $\pm$ 6,72*	32,81 $\pm$ 6,27*	9,71 $\pm$ 4,54*	8,81 $\pm$ 1,88*

### Hep G2 - Trazodona

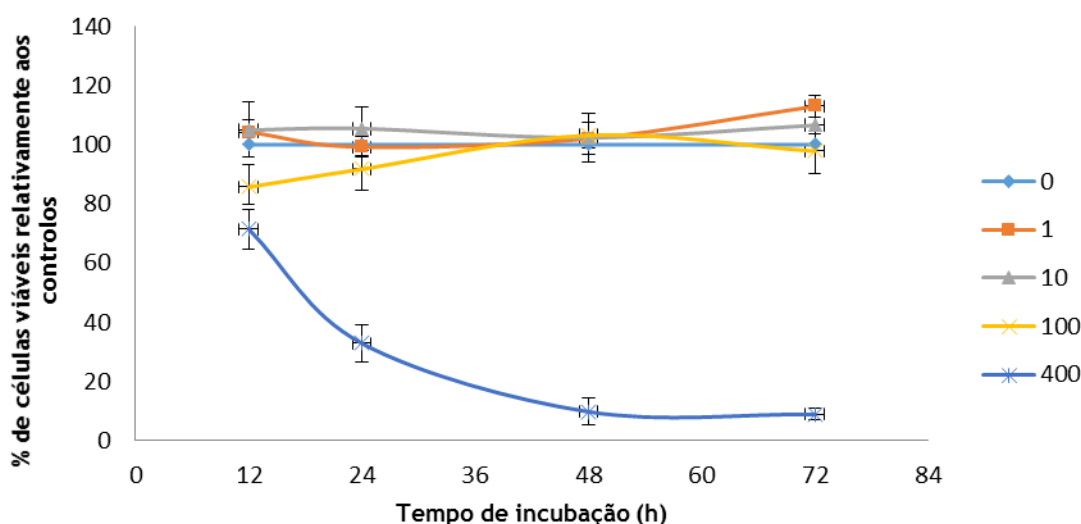


Figura 10 - Percentagem de células Hep G2 viáveis relativamente aos controlos após incubação com 0, 10, 100 ou 400  $\mu\text{M}$  de trazodona durante 12, 24, 48 ou 72 h. (\* $p < 0,05$ ).

No que diz respeito à toxicidade do extrato de hipericão nas células Hep G2 podemos observar na tabela XII e na figura 11 que, para todos os períodos de incubação, este mostrou uma elevada citotoxicidade para a concentração de 10  $\mu\text{M}$ , enquanto nas células incubadas com 1  $\mu\text{M}$  de extrato não foram observadas alterações na viabilidade celular, comparativamente aos controlos. Além disso, observou-se que o aumento do período de incubação das células Hep G2 com o extrato de hipericão a 10  $\mu\text{M}$  não teve qualquer efeito em termos de alteração de viabilidade celular destas células, permanecendo baixa para todos os tempos testados. Estes dados estão de acordo com os resultados obtidos num estudo feito por Komoroski e colaboradores em 2004 em hepatócitos primários no qual os autores observaram, também através de ensaios de MTT, que a toxicidade do hipericão às 48 h foi notória para concentrações iguais ou superiores a 2,5  $\mu\text{M}$  (146).

Tabela XII - Percentagem de células Hep G2 viáveis relativamente aos controlos e desvio-padrão associado após incubação com 0, 1 ou 10  $\mu\text{M}$  de extrato de hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h de incubação. (\* $p < 0,05$ ).

Tempo de incubação (h) \ Concentração ( $\mu\text{M}$ )	12	24	48	72
0	100	100	100	100
1	112,68 $\pm$ 5,02*	106,36 $\pm$ 10,25	93,88 $\pm$ 6,67	96,20 $\pm$ 5,87
10	30,21 $\pm$ 7,35*	28,63 $\pm$ 8,41*	26,72 $\pm$ 6,71*	26,23 $\pm$ 4,10*

### Hep G2 - Extrato de Hipericão

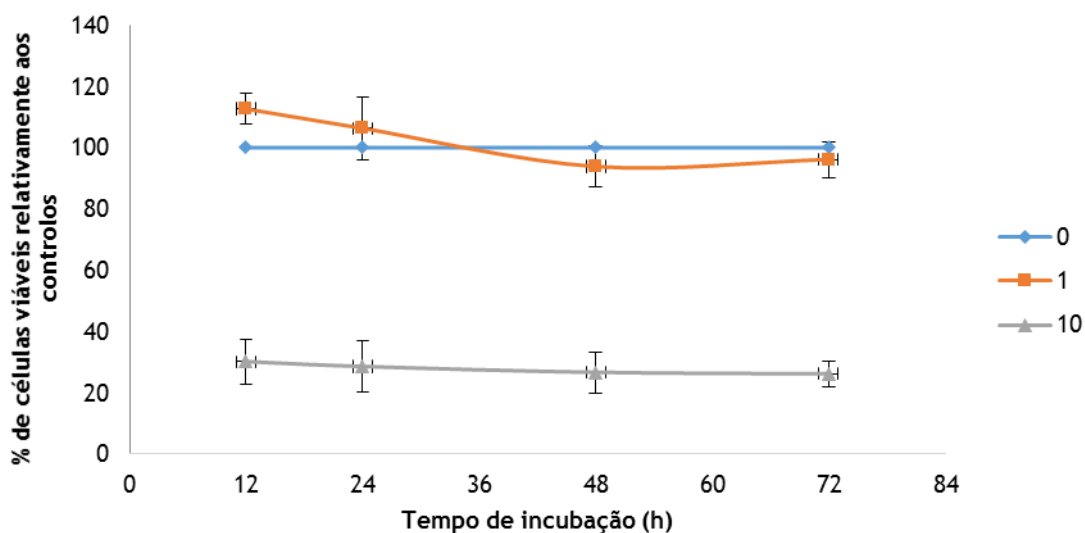


Figura 11 - Percentagem de células Hep G2 viáveis relativamente aos controlos após incubação com 0, 1 ou 10  $\mu\text{M}$  de extrato hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h. (\* $p < 0,05$ ).

Ao se incubarem células Hep G2 com trazodona e extrato de hipericão em conjunto observou-se, de um modo geral, uma notória perda de viabilidade celular em todos os tempos de incubação e para ambas as concentrações testadas (tabela XIII e figura 12). Contrariamente ao observado aquando da incubação das células Hep G2 com o fármaco ou o extrato isolados a

1  $\mu\text{M}$ , no qual não foram observadas alterações em termos de viabilidade celular para os tempos estudados, a incubação conjunta com 1  $\mu\text{M}$  de extrato e 1  $\mu\text{M}$  de fãrmacopromoveu um decréscimo bastante acentuado na viabilidade celular destas células, para aproximadamente um terço comparativamente com os controlos, para qualquer um dos períodos de incubação considerados no estudo. Esta observação é de extrema importância na medida em que, apesar de isoladamente ambos os compostos não apresentarem um efeito significativo em termos de citotoxicidade nas células Hep G2, a sua incubação conjunta afectou grandemente a viabilidade celular destas células.

Estes resultados são de extrema importância à luz do potencial terapêutico destes compostos na medida em que ambos os compostos estudados não apresentam toxicidade elevada quando administrados sozinhos. No entanto, é importante valorizar que este perfil não se manteve quando a trazodona e o extrato de hipericão foram utilizados conjuntamente. Como tal, é de enorme importância desenvolver estudos no sentido de entender qual o tipo de possíveis interações e qual o impacto para a saúde das pessoas que fazem esta combinação terapêutica.

Relativamente à incubação com 10  $\mu\text{M}$  de cada um dos compostos, os resultados obtidos seguem, no geral, o descrito anteriormente para a incubação com extrato de hipericão, com exceção para as 12 h, nas quais a incubação conjunta parece atenuar ligeiramente o efeito citotóxico do extrato sozinho.

**Tabela XIII** - Percentagem de células Hep G2 viáveis relativamente aos controlos e desvio-padrão associado após incubação com 0, 1 ou 10 $\mu\text{M}$  de trazodona e de extrato de hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h de incubação. (\* $p < 0,05$ ).

Tempo de incubação (h) Concentração ( $\mu\text{M}$ )	12	24	48	72
0	100	100	100	100
1	60,86 $\pm$ 1,27*	38,48 $\pm$ 6,33*	23,34 $\pm$ 2,11*	17,50 $\pm$ 1,23*
10	33,87 $\pm$ 2,81*	24,40 $\pm$ 3,02*	33,14 $\pm$ 4,23*	30,22 $\pm$ 4,96*
100	60,86 $\pm$ 1,27*	38,48 $\pm$ 6,33*	23,34 $\pm$ 2,11*	17,50 $\pm$ 1,23*
400	33,87 $\pm$ 2,81*	24,40 $\pm$ 3,02*	33,14 $\pm$ 4,23*	30,22 $\pm$ 4,96*



## Hep G2 - Trazodona e Extrato de Hipericão

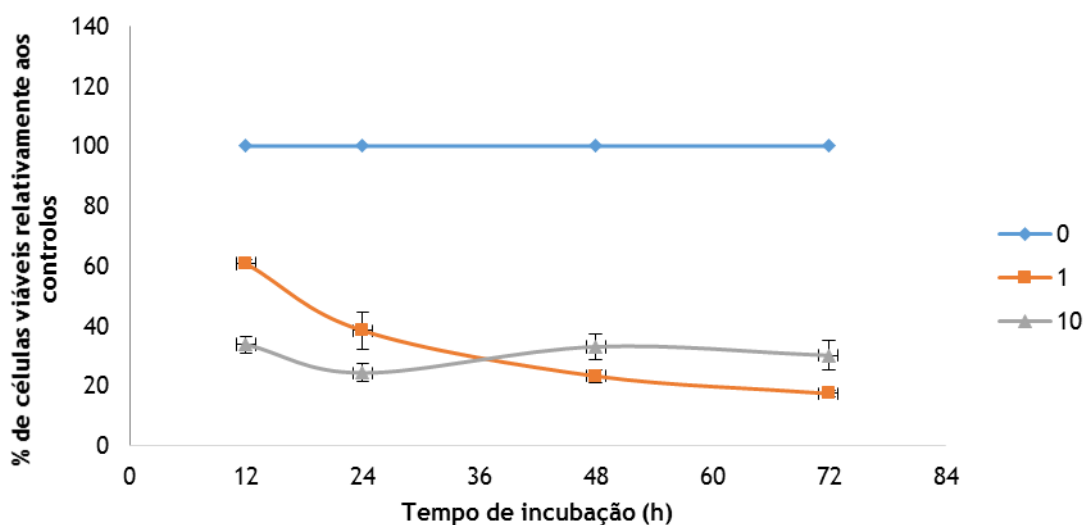


Figura 12 - Percentagem de células Hep G2 viáveis relativamente aos controlos após incubação com 0, 1 ou 10  $\mu\text{M}$  de trazodona e de extrato de hipericão durante 12, 24, 48 ou 72 h. (\* $p < 0,05$ ).

## 2.5 Conclusões

Nos dias de hoje há, cada vez mais, uma tendência da população em geral para a toma de antidepressivos e de produtos naturais que os substituam. Por isso, torna-se imperterível perceber qual o impacto da toma concomitante destes produtos e entender até que ponto essa administração pode ser benéfica, ou não, para o doente em causa.

Com este estudo pretendeu-se perceber qual o impacto da trazodona e do extrato de hipericão, administrados separadamente e em conjunto, em células intestinais (Caco-2) e hepáticas (Hep G2). No geral, observou-se que a citotoxicidade promovida pela trazodona é dependente quer do tempo quer da sua concentração e que apenas 400  $\mu\text{M}$  de fármaco provocaram um drástico decréscimo na viabilidade celular em ambas as linhas celulares testadas. Considerando os efeitos do extracto de hipericão, observou-se que a incubação das células Caco-2 com 1 ou 10  $\mu\text{M}$  de extracto são citotóxicos até 48 h de incubação e que, após isso, e até às 72 h de incubação, 10  $\mu\text{M}$  de extrato de hipericão atenua ou anula essa citotoxicidade. Em células Hep G2, 10  $\mu\text{M}$  de extrato de hipericão diminuem drasticamente a viabilidade celular, enquanto que 1  $\mu\text{M}$  não compromete a viabilidade destas células para qualquer um dos tempos de incubação estudados. Nas células Caco-2 incubadas com ambos os compostos, observou-se uma toxicidade semelhante à do extrato de hipericão sozinho. Nas células Hep G2, a incubação com ambos os compostos, na concentração de 1  $\mu\text{M}$  de trazodona e 1  $\mu\text{M}$  de extrato, diminui drasticamente a viabilidade celular destas células, em comparação com a trazodona ou com o extrato de hipericão isoladamente, sugerindo a existência de uma interacção entre estes compostos. Contudo, o mesmo não foi observado para a concentração

de 10  $\mu\text{M}$  de trazodona e 10  $\mu\text{M}$  de extracto, uma vez que a estas concentrações a viabilidade celular permanece inalterada, comparativamente com o extrato de hipericão.

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 V.

## 2.6 Referências

### Capítulo I

1. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
2. Ministério da Saúde. Portaria nº277/2012. 12 de Setembro de 2012.
3. INFARMED. Decreto de Lei nº307/2007 - Regime jurídico das farmácias de oficina. 31 de Agosto de 2007.
4. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas para a Farmácia Comunitária. 2009.
5. INFARMED. Normas Relativas à dispensa de medicamentos. 13 de fevereiro de 2014.
6. INFARMED. Decreto de Lei nº176/2006 - Estatuto do Medicamento. 30 de Agosto de 2006.
7. Ministério da Saúde. Decreto de Lei nº112/2011. 29 de Novembro de 2011.
8. Methodology WCCfDS. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013.
9. INFARMED. Despacho nº21844/2004 - Homóloga a classificação farmacoterapêutica de medicamentos. 12 de Outubro de 2004.
10. Ministério da Saúde. Decreto de Lei nº15700/2012. 10 de Dezembro de 2012.
11. Ministério da Saúde. Portaria nº137-A/2012. 11 de Maio de 2012.
12. Ministério da Saúde. Portaria nº48-A/2010. 13 de Maio de 2010.
13. Ministério da Saúde. Portaria nº924A/2010. 17 de Setembro de 2010.
14. Ministério da Saúde. Decreto de Lei nº106-A/2010. 1 de Outubro de 2010.
15. Ministério da Saúde. Decreto de Lei nº198/2011. 18 de Maio de 2011.
16. Portaria nº4521/2001. 31 de Janeiro de 2001.
17. Portaria nº11387A/2003. 23 de Maio de 2003.
18. Despacho nº13020/2011. 20 de Setembro de 2011.
19. Despacho nº 21 094/99. 14 de Setembro de 1999.
20. Despacho nº 1234/2007 2007.
21. Despacho nº 14123/2009 12 de Junho de 2009.
22. Despacho nº 10279/2008. 11 de Março de 2008.
23. Despacho nº 10280/2008 11 de Março de 2008.
24. Despacho nº 10910/2009 22 de Abril de 2009.
25. Lei nº 6/2010 7 de Maio de 2010.
26. Ministério da Economia. Portaria nº364/2010. 23 de Junho de 2010.
27. Gabinete dos secretários de Estado do Empreendedorismo. Despacho nº4294-A/2013. 22 de Março de 2013.
28. Ministério da Saúde. Circular Normativa nº13. 28 de Março de 2013.
29. INFARMED. Decreto de Lei nº61/94. 12 de Outubro de 1994.
30. INFARMED. Decreto de Lei nº15/93. 22 de Janeiro de 1993.
31. INFARMED. Saiba Mais sobre Farmacovigilância. 6 de Dezembro de 2008.

32. VALORMED [acedido em citado em 24 de Agosto de 2014]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/>.
33. VALORMED. VALORMED na Farmácia Comunitária [acedido em 24 de Agosto de 2014]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/23>.
34. Ministério da Saúde. Despacho nº17 690/2007. 10 de Agosto de 2007.
35. INFARMED. Saiba Mais Sobre Automedicação 29 de Novembro de 2010 [acedido em 24 de Agosto de 2014]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA\\_MAIS\\_SOBRE/SAIBA\\_MAIS\\_ARQUIVO/Farmacovigil%EAncia.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS_SOBRE/SAIBA MAIS_ARQUIVO/Farmacovigil%EAncia.pdf).
36. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 113/2010. 21 de Outubro de 2010.
37. Jornal Oficial da União Europeia. Regulamento (ce) n.O 1223/2009 do parlamento europeu e do conselho relativo aos produtos cosméticos. 30 de Novembro de 2009.
38. INFARMED. Cosméticos [acedido em 25 de Agosto de 2014]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS>.
39. Ministério da Agricultura. Decreto-Lei nº 74/2010. 21 de Junho de 2010.
40. Lei nº 45/2003. 22 de Agosto de 2003.
41. Decreto-Lei nº 136/2003. 28 de Junho de 2003.
42. Ministério da Agricultura. Decreto-Lei nº 148/2008. 29 de Julho de 2008.
43. Decreto-Lei nº 237/2009. 15 de Setembro de 2009.
44. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 145/2009. 17 de Junho de 2009.
45. INFARMED. Portaria nº 1429/2007. 2 de Novembro de 2007.
46. Direcção Geral da Saúde. Programa Nacional de Combate à Obesidade [acedido em 30 de Agosto de 2014]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008253.pdf>.
47. Direcção Geral da Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes 2007 [acedido em 30 de Agosto de 2014].
48. Direcção Geral da Saúde. Abordagem terapêutica das dislipidemias 2013 [acedido em 30 de Agosto de 2014].
49. INFARMED. Despacho nº 18694/2010. 18 de Novembro de 2008.
50. INFARMED. Portaria nº 769/2004. 1 de Julho de 2004.
51. INFARMED. Portaria nº 594/2004 - Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. 2 de Junho de 2004.
52. INFARMED. Decreto-Lei nº 95/2004. 22 de Abril de 2004.
53. ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde IP. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. Junho de 2012.

## Capítulo II

54. Anker SJ, Martin BK, Rogers MS, Carpenter PK, Graham C. Trazodone - a New Assay Procedure and Some Pharmacokinetic Parameters. Brit J Clin Pharmacol. 1981;11(5):505-9.

55. Fagiolini A, Comandini A, Dell'Osso MC, Kasper S. Rediscovering Trazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder. *CNS drugs*. 2012;26(12):1033-49.
56. Feighner JP, Boyer W. Overview of USA Controlled Trials of Trazodone in Clinical Depression. *Psychopharmacology*. 1988;95:S50-S3.
57. Martínez MA, Ballesteros S, de la Torre CS, Almarza E. Investigation of a fatality due to trazodone poisoning: case report and literature review. *Journal of analytical toxicology*. 2005;29(4):262-8.
58. FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [acedido em 5 de Fevereiro de 2014]. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl\\_No=071196&TABLE1=OB\\_Rx](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl_No=071196&TABLE1=OB_Rx).
59. INFARMED. [acedido em 5 de Fevereiro de 2014]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>.
60. Kaynak H, Kaynak D, Gözükmızı E, Guilleminault C. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Medicine*. 2004;5(1):15-20.
61. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS spectrums*. 2009;14(10):536-46.
62. McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, Vial T, Bellemin B, Mastroiacovo P, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reproductive toxicology*. 1996;10(4):285-94.
63. Cantarelli M, Marcolin MA. Trazodona: farmacologia e interações medicamentosas. *Rev Psiquiatr Clin*. 2006;33:329-36.
64. Nilsen OG, Dale O, Husebo B. Pharmacokinetics of Trazodone during Multiple Dosing to Psychiatric-Patients. *Pharmacol Toxicol*. 1993;72(4-5):286-9.
65. Preskorn SH. Pharmacokinetics of Antidepressants - Why and How They Are Relevant to Treatment. *J Clin Psychiat*. 1993;54(9):14-34.
66. Haria M, Fitton A, McTavish D. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging*. 1994;4(4):331-55.
67. Karhu D, Groenewoud G, Potgieter MA, Mould DR. Dose Proportionality of Once-Daily Trazodone Extended-Release Caplets Under Fasting Conditions. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(12):1438-49.
68. Moreno RA, Moreno DH, Soares MBdM. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 1999;21:24-40.
69. Wen B, Ma L, Rodrigues AD, Zhu M. Detection of novel reactive metabolites of trazodone: evidence for CYP2D6-mediated bioactivation of m-chlorophenylpiperazine. *Drug Metabolism and Disposition*. 2008;36(5):841-50.
70. Bigos KL, Pollock BG, Stankevich BA, Bies RR. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updated review. *Gender medicine*. 2009;6(4):522-43.

71. Wu F-L-LC, Po-Fen; Chen, Russel-Rhei-Long. Comparative bioavailability and pharmacokinetics of two trazodone HCl products. *Chinese Pharmaceutical Journal (Taipei)*. 2002;54(4):291-8.
72. Alcántara-López MG, Gutiérrez-García AG, Hernández-Lozano M, Contreras CM. Trazodona, un antidepresivo atípico con propiedades ansiolíticas y sedantes. *Arch Neurocién (Mex)*. 2009;14(4):249-57.
73. Kraus RL, Li Y, Jovanovska A, Renger JJ. Trazodone inhibits T-type calcium channels. *Neuropharmacology*. 2007;53(2):308-17.
74. Lawlor BA, Radcliffe J, Sunderland T, Murphy DL. P-2-124 Plasma concentration of MCPP after single oral dose administration of trazodone and MCPP in humans. *European Neuropsychopharmacology*. 1995;5(3):316.
75. Ghanbari R, El Mansari M, Blier P. Electrophysiological impact of trazodone on the dopamine and norepinephrine systems in the rat brain. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2012;22(7):518-26.
76. Zalma A, von Moltke LL, Granda BW, Harmatz JS, Shader RI, Greenblatt DJ. In vitro metabolism of trazodone by CYP3A: inhibition by ketoconazole and human immunodeficiency viral protease inhibitors. *Biological psychiatry*. 2000;47(7):655-61.
77. Kumar A, Garg R, Kumar P. Nitric oxide modulation mediates the protective effect of trazodone in a mouse model of chronic fatigue syndrome. *Pharmacological Reports*. 2008;60(5):664.
78. Gaur V, Kumar A. Protective effect of desipramine, venlafaxine and trazodone against experimental animal model of transient global ischemia: possible involvement of NO-cGMP pathway. *Brain research*. 2010;1353:204-12.
79. INFARMED. Circular Informativa Nº 184/CD 2010 [acedido em 5 de Fevereiro de 2014]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS\\_NOVIDADES/MAIS\\_NOVIDADES/Tab/Utiliza%E7%E3o%20de%20medicamentos%20off-label](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_NOVIDADES/MAIS_NOVIDADES/Tab/Utiliza%E7%E3o%20de%20medicamentos%20off-label).
80. Carneiro AV, Costa J. Off-label prescription: Practice and problems. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(9):681-6.
81. Alvarez Ruiz-Larrinaga A, Majón Caballero J, López Picado A, Mendaza Ortiz M, Egea Santaolalla C, Duran-Cantolla J. Trazodone as co-treatment for insomniac patients. *Sleep Medicine*. 2013;14:e177.
82. Zavoianu M, Luchian A, Tudor C, Grigorescu G, Vasile D. P.4.e.009 Efficacy of trazodone in patients diagnosed with generalised anxiety disorder and benzodiazepine dependence. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2009;19:S617-S8.
83. Rickels K, Rynn M. Older antidepressant drugs for generalized anxiety disorder: developing the concept. *European Neuropsychopharmacology*. 2000;10:171-2.
84. Gelder MG. The treatment of anxiety disorders: a legacy of William Sargant. *Eur Psychiat*. 1997;12(8):381-6.

85. Perez E, Garcia JC, Gandia R, Bonete JM, Matarredona J. Trazodone in Elderly Patients with Dementia: Impact on Caregiver Burden. *Eur Psychiat*. 2011;26.
86. Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MPD, Quintas JL, Lima JD, Miranda LC, et al. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia An open-label, observational and review study. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2011;69(1):44-9.
87. Lopez-Pousa S, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Turon-Estrada A, Pericot-Nierga I. Trazodone for Alzheimer's disease: A naturalistic follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008;47(2):207-15.
88. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: A systematic review of randomized trials. *Schizophr Res*. 2005;80(1):85-97.
89. Hudson JI, Pope Jr HG, Jonas JM, Yurgelun-Todd D. Treatment of anorexia nervosa with antidepressants. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1985;5(1):17-23.
90. Walsh BT, Devlin MJ. Pharmacotherapy of bulimia nervosa and binge eating disorder. *Addictive behaviors*. 1995;20(6):757-64.
91. Johnson WG, Tsoh JY, Varnado PJ. Eating disorders: Efficacy of pharmacological and psychological interventions. *Clinical Psychology Review*. 1996;16(6):457-78.
92. Calandre E, Rodriguez-Lopez CM, Rico-Villademoros F, Galvez M. Trazodone in the treatment of fibromyalgia: an interim analysis of a 12-week study. *European Neuropsychopharmacology*. 2007;17:S396-S.
93. Molina-Barea R, Calandre EP, Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez CM, Garcia-Leiva JM, Vilchez JS, et al. Trazodone in the treatment of fibromyalgia: a 12 weeks open label study. *European Neuropsychopharmacology*. 2008;18:S327-S8.
94. Vilchez J, Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez CM, Molina-Barea R, Garcia-Leiva JM, Calandre EP, et al. Preliminary analysis of trazodone and pregabalin association in the treatment of fibromyalgia. *European Neuropsychopharmacology*. 2008;18:S329-S30.
95. Cheng WM, Lin TP, Lin AT, Chen KK, Chen TJ. A nationwide population study of trazodone use in urology patients. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2013;76(8):432-7.
96. Lance R, Albo M, Costabile RA, Steers WD. Oral trazodone as empirical therapy for erectile dysfunction: a retrospective review. *Urology*. 1995;46(1):117-20.
97. Costabile RA, Spevak M. Oral trazodone is not effective therapy for erectile dysfunction: a double-blind, placebo controlled trial. *The Journal of urology*. 1999;161(6):1819-22.
98. Hadjichristos A, Janiri L, Rago R, Mannelli P, Tempesta E. P-10-21 Trazodone as a possible anticomulsive drug in alcoholism: A preliminary study in the post-detoxification period. *European Neuropsychopharmacology*. 1995;5(3):399-400.
99. Jayaram G, Rao P. Safety of trazodone as a sleep agent for inpatients. *Psychosomatics*. 2005;46(4):367-9.

100. Li TC, Chiu HW, Ho KJ, Tzeng DS. Bradycardia following a single low dose of trazodone. *Asian journal of psychiatry*. 2011;4(1):77-9.
101. Aguiar CC, Castro TR, Carvalho AF, Vale OC, Sousa FC, Vasconcelos SM. Drogas antidepressivas. *Acta Médica Portuguesa*. 2011;24(1):91-8.
102. Kalgutkar AS, Henne KR, Lame ME, Vaz AD, Collin C, Soglia JR, et al. Metabolic activation of the nontricyclic antidepressant trazodone to electrophilic quinone-imine and epoxide intermediates in human liver microsomes and recombinant P4503A4. *Chemico-biological interactions*. 2005;155(1-2):10-20.
103. Taziki S, Sattari MR, Eghbal MA. Mechanisms of trazodone-induced cytotoxicity and the protective effects of melatonin and/or taurine toward freshly isolated rat hepatocytes. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2013;27(10):457-62.
104. Reeves RR, Bullen JA. Serotonin syndrome produced by paroxetine and low-dose trazodone. *Psychosomatics*. 1995;36(2):159-60.
105. Margolese HC, Chouinard G. Serotonin syndrome from addition of low-dose trazodone to nefazodone. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(6):1022-.
106. Adson DE, Erickson-Birkedahl S, Kotlyar M. An unusual presentation of sertraline and trazodone overdose. *Annals of Pharmacotherapy*. 2001;35(11):1375-7.
107. Lane R, Baldwin D. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1997;17(3):208-21.
108. Henry J, Ali C, Caldwell R, Flanagan R. Acute trazodone poisoning: clinical signs and plasma concentrations. *Psychopathology*. 1984;17(Suppl. 2):77-81.
109. Chung K-J, Wang Y-CL, Liu B-M, Supernaw RB. Management of ventricular dysrhythmia secondary to trazodone overdose. *The Journal of emergency medicine*. 2008;35(2):171-4.
110. Lesar T, Kingston R, Dahms R, Saxena K. Trazodone overdose. *Annals of emergency medicine*. 1983;12(4):221-3.
111. Root I, Ohlson GB. Trazodone overdose: report of two cases. *Journal of analytical toxicology*. 1984;8(2):91-4.
112. Lambert W, Van Bocxlaer J, Piette M, De Leenheer A. A fatal case of trazodone and dothiepin poisoning: toxicological findings. *Journal of analytical toxicology*. 1994;18(3):176-9.
113. Gamble DE, Peterson LG. Trazodone overdose: four years of experience from voluntary reports. *The Journal of clinical psychiatry*. 1986;47(11):544-6.
114. Goeringer KE, Raymon L, Logan BK. Postmortem forensic toxicology of trazodone. *Journal of forensic sciences*. 2000;45(4):850.
115. Soares OT. Interações Medicamentosas em Psiquiatria.
116. Fernandez-Duenas V, Poveda R, Fernandez A, Sanchez S, Planas E, Ciruela F. Fentanyl-trazodone-paracetamol triple drug combination: multimodal analgesia in a mouse model of visceral pain. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2011;98(3):331-6.
117. Alexandre RF, Bagatini F, Simões CM. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. *Rev Bras Farmacogn*. 2008;18(1):117-26.




118. Chang J-C, Wu Y-T, Lee W-C, Lin L-C, Tsai T-H. Herb-drug interaction of silymarin or silibinin on the pharmacokinetics of trazodone in rats. *Chemico-biological interactions*. 2009;182(2):227-32.
119. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *The Lancet*. 2000;355(9198):134-8.
120. Gupta R, Möller H-J. St. John's Wort. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2003;253(3):140-8.
121. INFARMED.
122. Klemow KM, Bartlow A, Crawford J, Kocher N, Shah J, Ritsick M. Medical Attributes of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd ed. Boca Raton (FL)2011.
123. Linde K. St. John's wort - an overview. *Forschende Komplementarmedizin*. 2009;16(3):146-55.
124. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 2001;53(5):583-600.
125. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiat*; 1997.
126. Bystrov N, Chernov B, Dobrynin V, Kolosov M. The structure of hyperforin. *Tetrahedron Letters*. 1975;16(32):2791-4.
127. Diwu Z. Novel therapeutic and diagnostic applications of hypocrellins and hypericins. *Photochemistry and photobiology*. 1995;61(6):529-39.
128. Schempp CM, Kirkin V, Simon-Haarhaus B, Kersten A, Kiss J, Termeer CC, et al. Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene*. 2002;21(8):1242-50.
129. Hostanska K, Reichling J, Bommer S, Weber M, Saller R. Hyperforin a constituent of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) extract induces apoptosis by triggering activation of caspases and with hypericin synergistically exerts cytotoxicity towards human malignant cell lines. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2003;56(1):121-32.
130. Tedeschi E, Menegazzi M, Margotto D, Suzuki H, Forstermann U, Kleinert H. Anti-inflammatory actions of St. John's wort: inhibition of human inducible nitric-oxide synthase expression by down-regulating signal transducer and activator of transcription-1alpha (STAT-1alpha) activation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2003;307(1):254-61.
131. Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology*. 2001;153(4):402-14.
132. Zanolli P. Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort. *CNS drug reviews*. 2004;10(3):203-18.


133. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J-S, et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *Jama*. 2003;290(11):1500-4.
134. Hellum BH, Nilsen OG. In vitro Inhibition of CYP3A4 Metabolism and P-Glycoprotein-Mediated Transport by Trade Herbal Products. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2008;102(5):466-75.
135. (UMMC) UoMMC. Possible Interactions with: St. John's Wort 2013 [acedido em 3 de Novembro de 2014]. Disponível em: <http://umm.edu/health/medical/altmed/herb-interaction/possible-interactions-with-st-johns-wort>.
136. Sambuy Y, De Angelis I, Ranaldi G, Scarino M, Stamatii A, Zucco F. The Caco-2 cell line as a model of the intestinal barrier: influence of cell and culture-related factors on Caco-2 cell functional characteristics. *Cell biology and toxicology*. 2005;21(1):1-26.
137. ATCC. Caco-2 [Caco2] (ATCC® HTB-37™) [acedido em 20 de Setembro de 2014]. Disponível em: [http://www.lgcstandards-atcc.org/products/all/HTB-37.aspx?geo\\_country=pt#characteristics](http://www.lgcstandards-atcc.org/products/all/HTB-37.aspx?geo_country=pt#characteristics).
138. Javitt NB. Hep G2 cells as a resource for metabolic studies: lipoprotein, cholesterol, and bile acids. *The FASEB Journal*. 1990;4(2):161-8.
139. López-Terrada D, Cheung SW, Finegold MJ, Knowles BB. Hep G2 is a hepatoblastoma-derived cell line. *Human pathology*. 2009;40(10):1512-5.
140. ATCC. Hep G2 [HEPG2] (ATCC® HB-8065™) [acedido em 20 de Setembro de 2014]. Disponível em: <http://www.lgcstandards-atcc.org/Products/All/HB-8065.aspx#characteristics>.
141. Störmer E, Moltke LL, Perloff MD, Greenblatt DJ. P-glycoprotein Interactions of Nefazodone and Trazodone in Cell Culture. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2001;41(7):708-14.
142. Tian R, Koyabu N, Morimoto S, Shoyama Y, Ohtani H, Sawada Y. 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):547-54.
143. Perloff MD, Von Moltke LL, Störmer E, Shader RI, Greenblatt DJ. Saint John's wort: An in vitro analysis of P-glycoprotein induction due to extended exposure. *British journal of pharmacology*. 2001;134(8):1601-8.
144. Komoroski BJ, Zhang S, Cai H, Hutzler JM, Frye R, Tracy TS, 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):512-8.

# Anexos

## Anexo I - Modelo de receita eletrónica

Receita Médica N <sup>o</sup> (representação em código de barras e caracteres)		Guia de tratamento para o utente	
		Receita Médica N <sup>o</sup> : (representação em código de barras e caracteres)	
Utente: (N <sup>o</sup> do utente em código de barras e caracteres) Telefone: R. C.: Entidade Responsável: N <sup>o</sup> de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)		Local de Prescrição: Prescritor: Telefone: Utente:	
(N <sup>o</sup> da célula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescritor) Especialidade: Telefone:		Código Acesso: Código Direto opção: (Informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia) DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N <sup>o</sup>	
DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N <sup>o</sup> Extensão Identificação Ótica		1 2 3 4	
Processado por computador - software, versão - empresa		Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica	
		1 (*) 2 (*) 3 (*) 4 (*)	
		Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos: • Consulte «Pesquisa Medicamentos», no sítio do INFARMED (www.infarmed.pt) • Contacte a Linha de Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-19.00 e 14.00-17.00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico	
		Data: yyyy-mm-dd	
Validade: 30 dias Data: yyyy-mm-dd		Pretendo exercer o direito de opção <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (assinatura do Utente)	
		Processado por computador - software, versão - empresa	

## Anexo II - Modelo de receita eletrónica renovável

 Receita Médica N° (representação em código de barras e caracteres)		1.ª VIA
Utente: (N° do utente em código de barras e caracteres) Telefone: R.C.: Entidade Responsável: N° de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)		
(N° da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescritor) Especialidade: Telefone:	(Nome profissional)	(Local de Prescrição) (representação em código de barras e caracteres)
R. DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N° Bioteno Identificação Ótica		
1 2 3 4		
Validade: 6 meses Data: aaaa-mm-dd		
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Pretendo assinar o direito de opção (Assinatura do Utente)		

Guia de tratamento para o utente	
Receita Médica N°:	(representação em código de barras e caracteres)
Local de Prescrição: Prescritor: Utente:	Telefone:
Código Acesso:	Código Direito opção:
(informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia)	
DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N°	
1	
2	
3	
4	
Encomenda para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica	
1 (*)	
2 (*)	
3 (*)	
4 (*)	
Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos: • Consulte o Parque Medicamentos, 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	
Data: aaaa-mm-dd	
Processado por computador - software, versão - empresa	



## Anexo IV - Modelo da impressão do talão de faturação no verso da receita

FARMACIA GLINTT - LISBOA  
 Dir. Téc.:DR  
 Reg. C.R.C. 123456789

 CAPITAL SOCIAL: 23.000 Euros  
 Nº de Contribuinte: 123456789  
 DOCUMENTO PARA FACTURAÇÃO  
 01 - R/L/S:+28/3/25  
 Rec.:  
 Ben.:

VENDA - 6122 (2) 06/02/13  


Prod	PUP	PRef	Qt	Comp	Utente
1)	*2074797*	- Halbol, 1 mg	2,25	0,00 1 2,02	0,23
2)	*2075091*	- Halbol, 10 mg	9,98	0,00 1 8,98	1,00
3)	*2074896*	- Halbol, 2 mg	3,81	0,00 1 3,43	0,38
4)	*9256503*	- Halbol, 2 mg/mL	1,33	0,00 1 1,20	0,13
T:	17,37		4	15,63	1,74

Declaro que:  
 Me foram dispensadas as 4 embalagens  
 de medicamentos constantes na receita e  
 prestados os conselhos sobre a sua utilização.

Direito de Opção:  
 Não exerci direito de opção.

Ass. do Utente \_\_\_\_\_

## **Anexo V - Resumo submetido e apresentado em comunicação em poster nas II Jornadas Ibéricas de Toxicologia.**

### **Toxicity of trazodone and *Hypericum perforatum* in liver and intestinal cells**

**Authors:** Joana Norte<sup>1</sup>, Ana Martinho<sup>1</sup>

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

#### **Abstract**

Trazodone, a triazolopyridine derivative, is an atypical antidepressant, which shares many of the properties of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. It is commonly used for the treatment of depression and depressive disorders, alone or combined with other antidepressants, and it may also be used to treat other conditions such as insomnia and anxiety.

*Hypericum perforatum*, known as St. John's wort, is one of the most used and best-studied medicinal plants due to its numerous pharmacological activities. It is commonly used in depression and, several studies reported that this herb can cause a series of interactions with other plants and drugs.

This study aimed to evaluate the toxicity *in vitro* induced by trazodone and St. John's wort, alone and combined, in Caco-2 and Hep G2 cell lines, through MTT assays.

Overall, our results showed that in both, Caco-2 and Hep G2 cells, the toxicity of trazodone is time- and concentration-dependent, especially for the higher concentration used. Concerning the effect of St. John's wort extract, our results showed that both 1 and 10  $\mu\text{M}$  are cytotoxic in Caco-2 cells until 48 h of incubation and, after 72h, the higher concentration used abolished the initial cytotoxicity observed. Also, in Hep G2 cells, 10  $\mu\text{M}$  of *H. perforatum* dramatically diminished the cellular viability while 1  $\mu\text{M}$  did not compromise it, at any time point studied. Likewise, when Caco-2 cells were incubated with both compounds, we observed a similar toxicity comparing to *H. perforatum* alone. Interestingly, in Hep G2 cells, the combined incubation of cells with both compounds, at 1  $\mu\text{M}$  of trazodone and 1  $\mu\text{M}$  of extract, dramatically decreased the cellular viability of the cells, comparing to either trazodone or *H. perforatum* alone, suggesting an interaction between these compounds however that does not happen when we have a concentration of 10  $\mu\text{M}$  of trazodone and 10  $\mu\text{M}$  of extract, at those concentrations the cell viability stays practically the same as the herb alone.

Further studies should be conducted in order to determine how this potential herb-drug interaction affects the cell viability, if it occurs *in vivo* and how this could be applied into the therapeutics of depression.

**Keywords:** Trazodone; *Hypericum perforatum*; Cytotoxicity; MTT assay; *in vitro*.

**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.