

**Relação entre a doença de Parkinson e as  
doenças inflamatórias gastrointestinais  
Experiência Profissionalizante na vertente de  
Investigação, Farmácia Hospitalar e Comunitária**

**Inês Maria Antunes Pires**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Ciências Farmacêuticas**

(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutora Liliana Inácio Bernardino

**Covilhã, setembro de 2020**

**Folha em branco**

# Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Liliana Bernardino pela ajuda e disponibilidade prestada ao longo de todo o trabalho.

Um agradecimento à equipa dos serviços farmacêuticos da ULSCB, na pessoa da Dr<sup>a</sup> Sandra Queimado pelo carinho, momentos de integração, interajuda e conhecimento proporcionados por toda a equipa. Nunca vou esquecer que foi o meu primeiro contacto com a profissão.

Um obrigado especial à equipa da Farmácia Ferrer, na pessoa da Dr<sup>a</sup> Sílvia Rodrigues, que desde o primeiro dia me fez sentir integrada, transmitindo-me ao longo de todo o estágio valores profissionais e humanísticos, demonstrando-me que podemos fazer a diferença na vida dos utentes e o quão nobre é a profissão farmacêutica.

Agradeço também às minhas amigas e colegas de curso, Adriana Machado, Ana Margarida Fernandes, Ana Teresa Ramos, Catarina Roque, Daniela Alves, Diana Carrulo, Filipa Costa e Rita Baptista por todas as experiências vividas na” nossa” Covilhã, desde os momentos de estudo aos de diversão. A nossa amizade foi, sem dúvida, indispensável para o sucesso desta etapa.

Às minhas amigas, colegas de casa e de curso, Ana Teresa Ramos e Catarina Roque, agradeço de coração por todo o apoio ao longo destes anos. Recordo com saudade, os dias e noites de estudo na nossa casinha e os jantares diários em que conversávamos sobre tudo. Foram sem dúvida, a minha família da Covilhã.

Um obrigada aos meus amigos de Castelo Branco, por estarem do meu lado mesmo quando falhava aos almoços, jantares e cafés para estudar e por estarem sempre presentes apesar das nossas vidas agitadas e da distância.

Ao meu namorado, Ian Oliveira, agradeço pela compreensão sempre demonstrada, pela calma transmitida e pelo apoio e confiança que sempre me deu.

À minha avózinha, pela compreensão, preocupação e por sempre ter rezado por mim.

Por último e mais importante, aos meus pais, agradeço o apoio, carinho e a compreensão, mesmo nos momentos mais difíceis. Sem vocês nunca teria sido possível alcançar todos os sucessos. Espero que a vida nos reserve muitas mais vitórias.

**Folha em branco**

# Resumo

A presente dissertação encontra-se inserida na unidade curricular intitulada Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, no âmbito da qual realizei dois estágios referentes às componentes de farmácia hospitalar e comunitária, bem como um trabalho de investigação relacionado com a doença de Parkinson e as doenças inflamatórias gastrointestinais.

O primeiro capítulo diz respeito à componente de investigação no âmbito da relação entre a doença de Parkinson (DP) e as doenças inflamatórias gastrointestinais. Vários estudos sugerem que a inflamação intestinal contribui para o desenvolvimento de doença de Parkinson e pensa-se que esta condição pode começar no sistema gastrointestinal anos antes do aparecimento de sintomas motores. Assim, é sugerido que os sintomas gastrointestinais estão presentes desde os estádios iniciais da DP, tendo sido proposto que a patologia da DP possa ter origem no intestino e depois progredir para o sistema nervoso central (SNC). Neste contexto, tentou-se perceber de que forma os fármacos utilizados no tratamento dos distúrbios gastrointestinais podem impedir a progressão da doença neurodegenerativa.

O segundo capítulo descreve o estágio curricular em Farmácia Hospitalar, realizado na Unidade Local de Saúde de Castelo-Branco, no período decorrido entre 3 de fevereiro e 9 de março de 2020, tendo sido suspenso devido à pandemia de Covid-19. Neste capítulo encontra-se destacado o papel do farmacêutico no âmbito dos serviços farmacêuticos hospitalares e a organização dos mesmos e também os aspetos legais inerentes à sua atuação.

Por último, o terceiro capítulo é referente ao estágio em farmácia comunitária, realizado na farmácia Ferrer, em Castelo Branco, entre 11 de maio e 14 de agosto de 2020. Este capítulo descreve o funcionamento da farmácia, as possíveis funções do farmacêutico neste âmbito, bem como a experiência vivida e os conhecimentos adquiridos durante o desempenho das tarefas.

## Palavras-chave

Doença de Parkinson;Doenças inflamatórias gastrointestinais;Farmácia Comunitária;Farmácia Hospitalar

**Folha em branco**

# **Abstract**

This dissertation is part of the curricular unit entitled Internship of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences, under which I did two internships related to the components of hospital and community pharmacy, as well as a research work related to gastrointestinal inflammatory diseases and illness Parkinson's.

The first chapter concerns the research component in the context of the relationship between inflammatory gastrointestinal diseases and Parkinson's disease. Several studies suggest that intestinal inflammation contributes to the development of Parkinson's disease and it is thought that this condition can begin in the gastrointestinal system years before the onset of motor symptoms. Thus, it is suggested that gastrointestinal symptoms are present from the initial stages of PD, and it has been proposed that the pathology of PD may originate in the intestine and then progress to the central nervous system (CNS). In this context, we tried to understand how the drugs used to treat gastrointestinal disorders can prevent the progression of neurodegenerative disease.

The second chapter describes the curricular internship in Hospital Pharmacy, held at the Local Health Unit of Castelo-Branco, in the period between February 3 and March 9, 2020, having been suspended due to the Covid-19 pandemic. This chapter highlights the role of the pharmacist within the scope of hospital pharmaceutical services and their organization, as well as the legal aspects inherent to their performance.

Finally, the third chapter refers to the internship in community pharmacy, held at the Ferrer pharmacy, in Castelo Branco, between 11 May and 14 August 2020. This chapter describes the functioning of the pharmacy, the possible functions of the pharmacist in this context, as well as the lived experience and the knowledge acquired during the performance of the tasks.

## **Keywords**

Parkinson's disease; Gastrointestinal inflammatory diseases; Community pharmacy; Hospital pharmacy

**Folha em branco**

# Índice

Capítulo 1 - Relação entre a doença de Parkinson e as doenças inflamatórias gastrointestinais ...	1
1.1 Introdução.....	1
1.2 Objetivos.....	1
1.3 Materiais e Métodos .....	1
1.4 Fundamentação teórica.....	2
1.4.1 A Doença de Parkinson.....	2
1.4.2 Morfologia da Barreira Intestinal .....	7
1.4.3 Distúrbios associados à barreira funcional intestinal .....	11
1.4.4 Limitações apresentadas pela barreira intestinal aos tratamentos farmacológicos .....	13
1.4.5 Sistema Nervoso Entérico e a Doença de Parkinson .....	13
1.4.6 Doenças Inflamatórias Gastrointestinais .....	14
1.5 Tratamento.....	16
1.5.1 Fármacos usados no tratamento de doenças inflamatórias gastrointestinais .....	16
1.6 Relação entre fármacos usados para tratamento da DII e DP .....	20
1.6.1 Aminossalicilatos e DP.....	20
1.6.2 Corticosteróides e DP .....	21
1.6.3 Imunossupressores e DP .....	22
1.6.4 Anti-TNF e DP .....	23
1.6.5 Antibióticos e DP .....	24
1.7 Conclusão .....	27
1.8 Referências Bibliográficas.....	29
Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Hospitalar – Serviços Farmacêuticos da ULSCB, EPE.....	34
2.1 Introdução .....	34
2.2 Serviços Farmacêuticos Hospitalares – Organização Física.....	35
2.3 Recursos Humanos .....	37
2.4 Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos .....	37
2.5 Distribuição .....	43
2.6 Produção e Controlo.....	49
2.7 Farmacovigilância .....	53
2.8 O Farmacêutico e os Ensaios Clínicos.....	53
2.9 Farmacocinética Clínica.....	54
2.10 Comissões técnicas .....	54
2.11 O Farmacêutico na Visita Médica .....	57
2.12 Atividades em Farmácia Clínica .....	58
2.13 Conclusões.....	58
2.14 Referências.....	59
Capítulo 3 – Estágio em Farmácia Comunitária - Farmácia Ferrer, Castelo Branco.....	61
3.1 Introdução .....	61
3.2 Organização da Farmácia.....	61

3.3 Fontes de Informação e Documentação Científica .....	65
3.4 Medicamentos e outros produtos de saúde .....	66
3.5 Aprovisionamento e Armazenamento .....	66
3.6 Interação farmacêutico-utente-medicamento.....	70
3.7 Dispensa de Medicamentos .....	71
3.8 Automedicação.....	75
3.9 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde .....	75
3.10 Outros cuidados de saúde prestados na farmácia .....	78
3.11 Preparação de medicamentos manipulados.....	83
3.12. Contabilidade e Gestão.....	85
3.13. Secção de Ortopedia, Geriatria e Lesões Desportivas .....	87
3.14. A Farmácia Comunitária em tempos de pandemia Covid-19 .....	88
3.15. Conclusões .....	89
3.16. Referências Bibliográficas.....	91

**Folha em branco**

# Lista de Figuras

Figura 1 Principal alteração bioquímica identificada em neurónios dopaminérgicos na doença de Parkinson. (7).....	2
Figura 2 Comparação da substância nigra de um indivíduo saudável com a substância nigra de um indivíduo com doença de Parkinson. (7).....	3
Figura 3 Ativação das células da microglia em resposta a um estímulo inflamatório/degenerativo. (17).....	7
Figura 4 Representação histológica dos componentes da barreira intestinal. (18).....	9
Figura 5 Representação esquemática da regulação da barreira funcional intestinal. (18).....	10
Figura 6 Áreas do trato gastrointestinal afetadas pela doença de Crohn e colite ulcerativa. (36)	15

## Folha em branco

## Lista de Acrónimos

5-ASA	Ácido 5-amino-salicílico
6-MP	6-mercaptopurina
6-OHDA	6-hidroxidopamina
AA	Armazéns Avançados
ACSS	Administração Central dos Sistemas de Saúde
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AUE	Autorização de Utilização Excecional
BHE	Barreira hematoencefálica
CA	Conselho de Administração
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização do Lote
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CEDIME	Centro de Documentação e Informação do Medicamento
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CNP	Código Nacional Português
CQ	Comissão de Qualidade
CsA	Ciclosporina A
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DII	Doença inflamatória intestinal
DOPAC	Ácido dihidroxifenilacético
DP	Doença de Parkinson
EPE	Entidade Pública Empresarial
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
GCLPPCIRA	Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos
GLT	Transportador de glutamato
H. pylori	<i>Helicobacter pylori</i>
HVA	Ácido homovanílico
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos

LPS	Lipopolissacarídeo
MAJ	Moléculas de adesão juncional
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MPTP	1-metil-4-fenil1,2,3,4-tetrahidropiridina
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MTX	Metotrexato
NMDA	N-metil-D-aspartato
PAI	Plano Assistencial Integrado
PEM	Prescrição Eletrônica de Medicamentos
PF	Preço de Faturação
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVP	Preço de Venda ao Público
RSP	Receita sem Papel
SA	Serviço de Aprovisionamento
SC	Serviço Clínico
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SIBO	Supercrescimento bacteriano do intestino delgado
SIE	Serviço de Instalações e Equipamento
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Serviço Nacional de Farmacovigilância
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TJ	Junções apertadas
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UAC	Unidade de Administração de Cítotoxicos
Ubl	<i>Ubiquitin-like</i>
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes
UCSP	Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados
ULSCB	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco
WT	<i>Wild-type</i>
ZO	<i>Zonula occluden</i>
$\alpha$ -sinucleína	$\alpha$ - sin

**Folha em branco**

# **Capítulo 1 - Relação entre a doença de Parkinson e as doenças inflamatórias gastrointestinais**

## **1.1 Introdução**

A doença de Parkinson (DP) caracteriza-se pela degeneração seletiva de neurónios dopaminérgicos, resultando em deficiências motoras, como tremor em repouso, bradicinesia, rigidez e distúrbios da marcha, mas também características não motoras, incluindo alterações cognitivas, hiposmia, ansiedade, depressão, distúrbios do sono e, principalmente, distúrbios gastrointestinais. (1-3)

As disfunções gastrointestinais têm vindo a ganhar cada vez mais atenção devido ao profundo impacto causado na qualidade de vida dos doentes. As respostas inflamatórias manifestadas por reações gliais, infiltração de células T e aumento da expressão de citocinas inflamatórias, bem como outros mediadores tóxicos derivados de células gliais ativadas, são atualmente reconhecidos como características proeminentes da DP. (4) Dados experimentais, clínicos e epidemiológicos sugerem que a inflamação intestinal contribui para a patogénese da DP, e um crescente número de estudos sugere que esta condição pode começar no sistema gastrointestinal anos antes do aparecimento de sintomas motores. (5) Vários estudos sugerem que os sintomas gastrointestinais estão presentes desde os estádios iniciais da DP, tendo sido proposto que a patologia da DP possa ter origem no intestino e depois progredir para o sistema nervoso central (SNC). A atividade imune pode estar envolvida nessa progressão, pois a inflamação intestinal pode promover inflamação sistémica e também do SNC, o que contribui para a neurodegeneração associada à DP. (6)

## **1.2 Objetivos**

A presente dissertação de mestrado tem por objetivos demonstrar a relação existente entre a doença de Parkinson e as doenças inflamatórias gastrointestinais e, além disso, comprovar de que forma os fármacos utilizados no tratamento destes distúrbios intestinais podem ser vantajosos para evitar a progressão desta doença neurodegenerativa.

## **1.3 Materiais e Métodos**

Para a seleção de dados relevantes na realização desta dissertação recorreu-se, na grande maioria, à revisão bibliográfica de artigos científicos. O principal motor de busca utilizado foi o “PubMed” (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) pelo seu impacto na comunidade científica biomédica e pela sua credibilidade. No entanto, também se utilizaram

outras bases de dados relevantes como “Google Scholar”. Os termos utilizados para a pesquisa foram “parkinson’s disease”, “inflammatory gastrointestinal diseases”, tendo-se intercetado estes dois termos e ainda “drugs for gastrointestinal inflammatory diseases”, “aminosalicylates and Parkinson disease”, “Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Parkinson disease” e “immunosuppressive drugs and Parkinson disease”

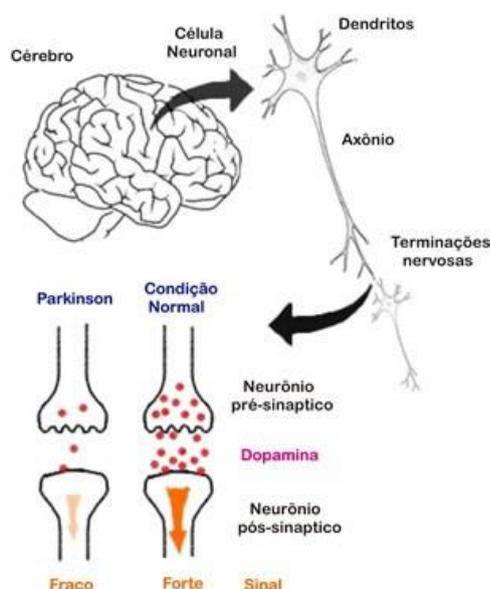
No entanto, as informações relativas aos fármacos referidos ao longo da dissertação, resultaram da consulta dos respetivos resumos das características dos medicamentos. Esta consulta foi feita recorrendo ao Infomed – Base de dados de medicamentos de uso humano do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. e também no site da EMA – European Medicines Agency.

Não se tendo incluído restrição relativamente ao ano de publicação, a amostra de artigos usada como bibliografia para a elaboração desta monografia está compreendida entre o ano de 1974 e o de 2020, sendo que a maioria dos artigos são da última década, o que demonstra a atualidade do tema.

## 1.4 Fundamentação teórica

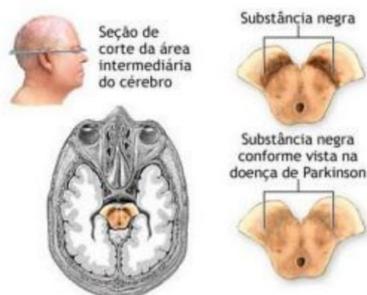
### 1.4.1 A Doença de Parkinson

A DP é uma doença neurodegenerativa crónica, caracterizada pela degeneração seletiva de neurónios dopaminérgicos presentes na via nigroestriatal, um circuito neuronal envolvido no controlo dos movimentos. Neste sentido, as principais manifestações sintomáticas identificadas correspondem a deficiências motoras. Os motivos da perda destes neurónios e o surgimento da DP são ainda desconhecidos, no entanto muitos investigadores sugerem como causas fatores genéticos e ambientais, a interação entre os dois e ainda fatores individuais. É uma condição progressiva visto que os sintomas aparecem gradualmente e vão piorando com a idade. A principal característica molecular desta doença corresponde à presença de inclusões proteicas patológicas de alfa-sinucleína ( $\alpha$ -sinucleína) chamadas corpos de Lewys no mesencéfalo dos doentes, os quais têm sido extensivamente associados a efeitos neurotóxicos. (1, 2, 4)



**Figura 1 Principal alteração bioquímica identificada em neurónios dopaminérgicos na doença de Parkinson.**

A figura ilustra os níveis baixos de dopamina libertada para a fenda sináptica num circuito nigroestriatal afetado pela doença de Parkinson. Imagem retirada de (7)



**Figura 2 Comparação da substância nigra de um indivíduo saudável com a substância nigra de um indivíduo com doença de Parkinson.** Observa-se uma diminuição drástica das células dopaminérgicas identificadas a negro. Imagem retirada de (7)

### 1.4.1.1 Sintomas

Os sintomas da DP aparecem de forma progressiva. Inicialmente podem manifestar-se apenas de um lado do corpo. Com o passar do tempo a sintomatologia vai-se agravando, afetando os dois lados do corpo.

Os principais sintomas estão associados ao movimento – sintomas motores. Os mais característicos são **tremor** nas mãos, braços, pernas, queixo e cara, em repouso e que melhora quando a pessoa está a desempenhar uma tarefa; **rigidez muscular**, que causa rigidez dos membros e tronco durante o movimento, e até mesmo dor; e ainda **bradicinesia** ou lentidão nos movimentos que pode dificultar o início de um movimento. Outros sintomas frequentes são as dificuldades no equilíbrio e problemas de comunicação dado que a rigidez pode conduzir à perda da expressão facial e à diminuição acentuada do tom da voz, sendo que o discurso e a linguagem corporal são afetados. A escrita à mão torna-se ilegível porque as letras se vão tornando progressivamente mais pequenas. (3)

No entanto, verificam-se também sintomas não motores como capacidade olfativa diminuída, obstipação, depressão, dor, fadiga, lentificação do raciocínio e da memória e problemas de deglutição.(2) Entre estas, as disfunções gastrointestinais são especialmente importantes como potenciais biomarcadores precoces da DP, uma vez que são encontradas entre os doentes e ocorrem muito antes dos sintomas motores. As disfunções gastrointestinais podem ter causas distintas como a acumulação de alfa-sinucleína e alterações ao nível da barreira intestinal, alterações imunes que podem desencadear alterações da barreira e alterações da microbiota. (4, 8)

### 1.4.1.1 Sinucleinopatia

No que diz respeito aos mecanismos celulares e moleculares da patologia, a DP resulta provavelmente de complexas interações entre fatores genéticos e ambientais e os processos patológicos implicados envolvem disfunção mitocondrial, stress oxidativo, inflamação e

excitotoxicidade. Dá-se a deposição de uma proteína anómala, a alfa-sinucleína, que forma os corpos de Lewy, a marca patológica da DP (exceto nalgumas formas de início precoce) e surge degenerescência de neurónios dopaminérgicos na substantia nigra pars compacta, com consequente diminuição da dopamina no estriado. A deposição dos corpos de Lewy segue uma ordem relativamente definida na progressão da doença, iniciando-se provavelmente no bulbo olfativo e tronco cerebral, anos antes do aparecimento dos sintomas motores, e estendendo-se progressivamente até outras regiões cerebrais, o que está de acordo com a sintomatologia da doença. (9)

A alfa-sinucleína é uma proteína com 140 aminoácidos que se encontra nos terminais pré-sinápticos, mas também apresenta uma localização nuclear e, recentemente foi detetada na mitocôndria. A alfa-sinucleína pertence a uma família de proteínas de forma nativa “desenrolada” (do inglês, *unfolded*) que não possui uma estrutura secundária típica. Trata-se de uma molécula muito dinâmica, cuja estrutura secundária depende do ambiente em redor. O gene que codifica para a alfa-sinucleína, designado por SNCA ou PARK1, está localizado no cromossoma 4q21 e consiste em sete exões, cinco dos quais codificam para a proteína. (10)

Em contexto fisiológico, a alfa-sinucleína tem como função o controlo e regulação da proliferação celular, regulação da exocitose e da atividade da proteína cinase C, estando integrada no grupo das proteínas chaperonas citoplasmáticas ubíquas. Tem também como função a interação com numerosas proteínas que regulam a homeostase da dopamina nos terminais sinápticos de neurónios dopaminérgicos nigroestriatais. Sugere-se que a alfa-sinucleína pode participar como modulador negativo da neurotransmissão da dopamina. Para além disso, a expressão da alfa-sinucleína também altera a captação de dopamina pelo transportador membranar, enfatizando deste modo um papel importante na neurotransmissão da dopamina. A atividade catalítica da tirosina hidroxilase, a principal enzima envolvida na síntese da dopamina, é também regulada pela alfa-sinucleína. Esta proteína está ainda diretamente envolvida no recrutamento da dopamina e na compartimentalização pré-sináptica da mesma. A alfa sinucleína está também associada a uma função anti-apoptótica, através de uma diminuição da função da via da p53. (11)

Em condições patológicas, a alfa-sinucleína desordenada pode sofrer alterações conformacionais, depositar-se e agregar. Tal como referido anteriormente, fibrilhas de alfa-sinucleína são encontradas nos corpos de Lewy, que estão descritos como uma possível causa da neurodegenerescência associada à DP. (10)

Existem diversos fatores que têm sido descritos por acelerar ou facilitar a agregação da alfa-sinucleína e a formação de fibrilhas, nomeadamente: (11, 12)

- i) Mutações da alfa-sinucleína: A53T e A30P;

As mutações A30P e A53T causam a DP na forma hereditária autossômica dominante, representando 5% de todos os casos desta patologia neurodegenerativa. As formas mutantes da alfa-sinucleína formam fibrilhas mais rapidamente do que a proteína wild-type (WT) em solução aquosa. Este efeito tem sido atribuído à elevada propensão para agregação dos intermediários parcialmente “enrolados”. Para além disso, estudos *in vitro* demonstraram que a proteína WT e as formas mutantes A53T e A30P têm a capacidade de se auto-agregarem em fibrilhas, de uma forma dependente do tempo, pH, temperatura e concentração. Embora as mutações A30P e A53T pareçam facilitar a agregação em fibrilhas, outros estudos mostraram que a alfa-sinucleína mutante A53T possui taxas de agregação mais elevadas comparativamente à mutação A30P e à forma WT, talvez devido a uma rutura da estrutura em hélice alfa da região anfipática do terminal amínico da proteína. Mais ainda, a mutação A53T causa stresse do retículo endoplasmático, contribui para uma disfunção do armazenamento vesicular da dopamina e para a sua acumulação citosólica, promove stresse oxidativo, alterações disfuncionais do metabolismo, e conduz a uma elevada atividade da caspase 3. Não obstante, a mutação A30P contribui para uma redistribuição da alfa-sinucleína para fora do terminal neuronal pré-sináptico através da interrupção da interação desta proteína com as vesículas sinápticas e domínios lipídicos nas membranas. Um defeito semelhante na ligação às membranas lipídicas foi também associado à mutação A53T. Esta dificuldade apresentada pela alfa-sinucleína mutante em se ligar a membranas tem sido considerada um dos passos iniciais que levam à sua agregação e respetiva incorporação em filamentos.

- ii) Clivagem (alfa-sinucleína com 120 aminoácidos em vez de 140);
- iii) Interação com iões metálicos, tais como  $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Al^{3+}$  e  $Co^{2+}$ ;
- iv) Interação com lípidos, 1-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (MPTP), pesticidas (ex. rotenona) e dopamina;
- v) Modificações pós-traducionais;
- vi) Stresse oxidativo, uma vez que o aumento de radicais livres pode quebrar a estrutura em hélice alfa e levar a outras conformações patogénicas; e/ou
- vii) Falha no sistema ubiquitina-proteossoma, que é responsável pela eliminação das proteínas alteradas. (11, 12)

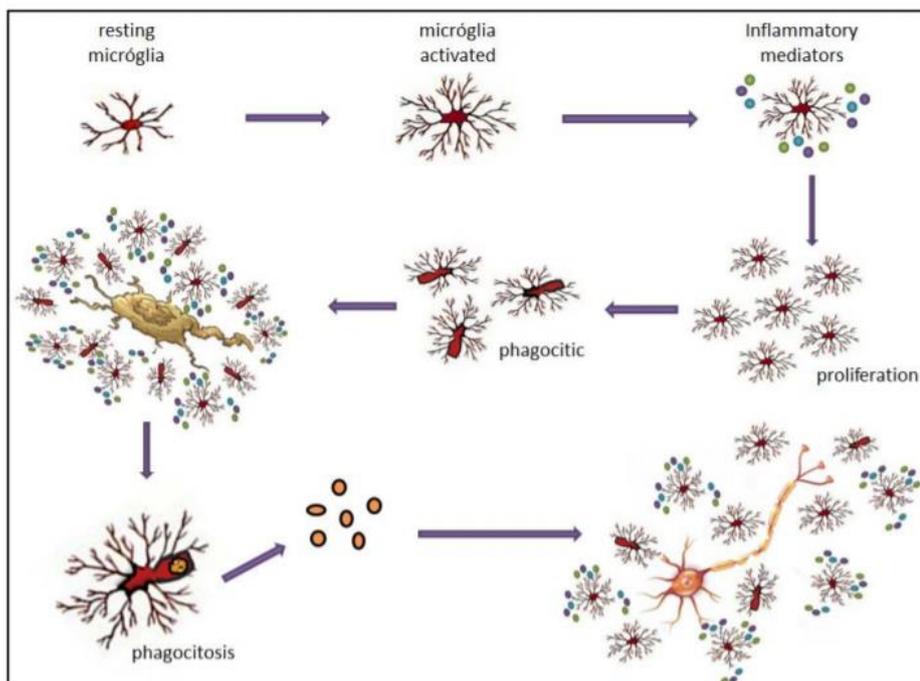
#### **1.4.1.2 Microglia**

A neuroinflamação e a resposta imunológica são processos que ocorrem em simultâneo com a perda de neurónios dopaminérgicos e estão associadas a alterações de atividade e função de muitos tipos de células imunes, principalmente a microglia. (13)

A microglia representa uma população especializada de células do sistema imune inato do cérebro, são consideradas macrófagos residentes no SNC que têm origem em precursores da medula óssea hematopoiética durante o desenvolvimento embrionário. As células da microglia exercem um importante papel na imunovigilância do cérebro, mas as suas ações têm que ser controladas para que a resposta inflamatória não seja danosa para o SNC. (14)

As células da microglia exercem funções importantes na imunidade inata e na adquirida, funcionando como células apresentadoras de antígenos para linfócitos T ativados que patrulham o cérebro. As células da microglia são altamente sensíveis a qualquer perturbação no microambiente neuronal e a sua ativação ocorre gradualmente, podendo voltar a qualquer momento ao estado de repouso, desde que cesse o estímulo. Inicialmente, a microglia ativada expressa vários recetores e moléculas de adesão, e prolifera aumentando em número, e posteriormente, se o estímulo persistir, pode adquirir capacidade de célula apresentadora de antígenos, fagocítica e pró-inflamatória, por meio da secreção de citocinas. As células da microglia ativadas têm a capacidade de libertar uma vasta diversidade de substâncias que podem ser tanto benéficas quanto lesivas para os tecidos adjacentes. (14, 15)

Curiosamente, a ativação crónica das células da microglia está frequentemente associada à neurodegeneração, um processo degenerativo subjacente à patologia das doenças neurodegenerativas. O ponto crítico da atividade das células da microglia na DP é a sua transformação de um estado de imunovigilância para um estado pró-inflamatório, levando à secreção de substâncias capazes de induzir danos ou morte celular neuronal. Após ativação, as células da microglia libertam citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo a IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$ , que atuam no endotélio da barreira hematoencefálica (BHE), causando aumento da permeabilidade da BHE. Tal facto, estimula a expressão de moléculas de adesão e quimiocinas que recrutam células mononucleares do sangue periférico, como células dendríticas, monócitos e linfócitos T que podem contribuir para o desenvolvimento e amplificação da neuroinflamação por meio da produção e secreção de mediadores pró-inflamatórios. Várias evidências sugerem o aumento dos níveis de várias citocinas inflamatórias no cérebro e no sangue periférico de doentes com DP, em paralelo com a ativação das células da microglia na substância nigra. (13-16)



**Figura 3 Ativação das células da microglia em resposta a um estímulo inflamatório/degenerativo.** As células da microglia ativadas produzem moléculas de adesão, citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, prostaglandinas, eicosanoides e produtos do estresse oxidativo que atraem mais células da microglia ao local da lesão. As células da microglia têm também a capacidade de fagocitar neurónios degenerados, os quais podem libertar substâncias atrativas que estimulam ainda mais a proliferação microglial no local da lesão e, conseqüentemente, lesar os neurónios saudáveis sobreviventes. (17)

### 1.4.2 Morfologia da Barreira Intestinal

Além das funções de digestão e absorção de nutrientes, o trato gastrointestinal também assume importância na resposta imunológica, definindo a barreira entre o hospedeiro e o meio externo. Esta barreira protege o hospedeiro, impedindo a disseminação de bactérias e outros patógenos pelo organismo. Neste sentido, os elementos que constituem a barreira intestinal podem ser classificados em componentes extracelulares e celulares, estando esta classificação relacionada com a sua localização e função.

Relativamente aos componentes extracelulares, estes constituem a primeira linha de defesa do trato gastrointestinal, sendo encontrados no lúmen intestinal. A ação do pH gástrico e das secreções pancreáticas e biliares de enzimas digestivas que se localizam neste espaço, tais como as lipases, proteases, amilases e nucleases, ajudam na digestão e exercem efeitos catalíticos e tóxicos sobre microrganismos e antígenos.

A superfície da mucosa intestinal é coberta por uma camada de mucinas e lípidos que limitam a exposição da monocamada das células epiteliais intestinais à ação e trauma físico de partículas dentro do lúmen, assim como impedem o contato direto do epitélio com microrganismos. Esta

camada de muco possui propriedades hidrofóbicas e surfactantes contribuindo para a retenção das secreções da mucosa que são ricas em peptídeos antibacterianos e imunoglobulina A. O muco fornece proteção contra os microrganismos luminiais, como as bactérias, destruindo-as e prevenindo a sua adesão à mucosa e ao epitélio intestinal. O peristaltismo intestinal é também importante na função de proteção da barreira intestinal. (18)

No que diz respeito aos componentes celulares, uma das principais características do intestino é a existência de vilosidades e criptas. As vilosidades estendem-se para o lúmen e são revestidas apenas por uma camada de epitélio colunar. As criptas são invaginações epiteliais da mucosa do intestino, responsáveis pelo potencial proliferativo deste tecido. Nas criptas encontram-se as células estaminais intestinais que têm a capacidade de autorrenovação e multipotência, sendo assim responsáveis por promover a constante renovação do epitélio intestinal. Estas células migram ao longo das criptas na direção apical e diferenciam-se em enterócitos absorptivos, células caliciformes, células de Paneth ou células enteroendócrinas. Ao longo deste processo verifica-se uma redução do ritmo proliferativo e apoptose no ápice da vilosidade.

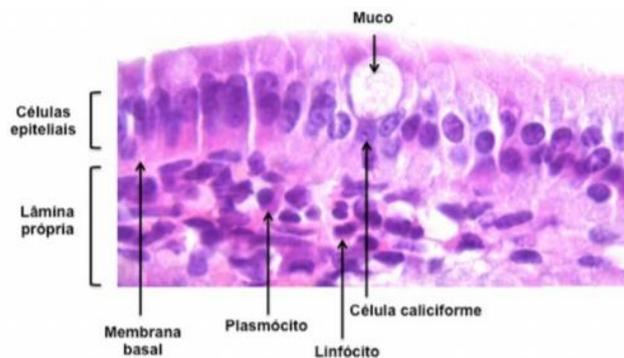
As células absorptivas, também conhecidas como células colunares, são as mais abundantes entre os tipos de células do epitélio intestinal, e apresentam borda em escova caracterizada por uma densa matriz de vilosidades na sua superfície apical. As células caliciformes apresentam a forma de cálice e são responsáveis pela produção e acumulação temporária de vesículas de secreção glicoproteica compostas por mucina. Estas células encontram-se distribuídas entre os enterócitos, tendo como função lubrificar e proteger o epitélio intestinal. As células de Paneth diferem dos outros tipos de células diferenciadas, uma vez que se encontram dispersas na parte inferior da cripta, não seguindo o percurso migratório ascendente, sendo responsáveis por secretar proteínas antibacterianas que impedem ainda mais o acesso direto dos microrganismos à mucosa intestinal, agindo assim como reguladoras da densidade microbiana e protetoras de células estaminais próximas. As menos abundantes, as células enteroendócrinas são menores e secretam várias hormonas intestinais, nomeadamente peptídeos e catecolaminas. (19)

A barreira intestinal é também constituída por junções firmes ou apertadas (TJ) que são estruturas complexas e dinâmicas que incluem uma série de proteínas juncionais capazes de cruzar a bicamada lipídica celular e de se ligarem à porção extracelular na célula adjacente. Funcionalmente, as junções firmes ou oclusivas regulam a passagem paracelular de iões, solutos e água. Elas exercem função de barreira semipermeável entre o domínio apical e basolateral, mantendo a polaridade celular e bloqueando a livre difusão de proteínas, lipídios e produtos patogénicos. A nível molecular, as junções firmes são constituídas por três grupos de proteínas integrais de membrana- claudinas, ocludinas e moléculas de adesão juncional- além de um número considerável de outras proteínas citoplasmáticas acessórias, as quais incluem as zonula occluden (ZO), cingulina e outras proteínas guanilato-quinase associadas à membrana. As proteínas transmembranares medeiam as adesões celulares e vedam os espaços, podendo ser divididas conforme a quantidade de alças que cruzam a membrana plasmática. A ocludina é uma fosfoproteína, com quatro domínios transmembranares, duas alças voltadas para o meio

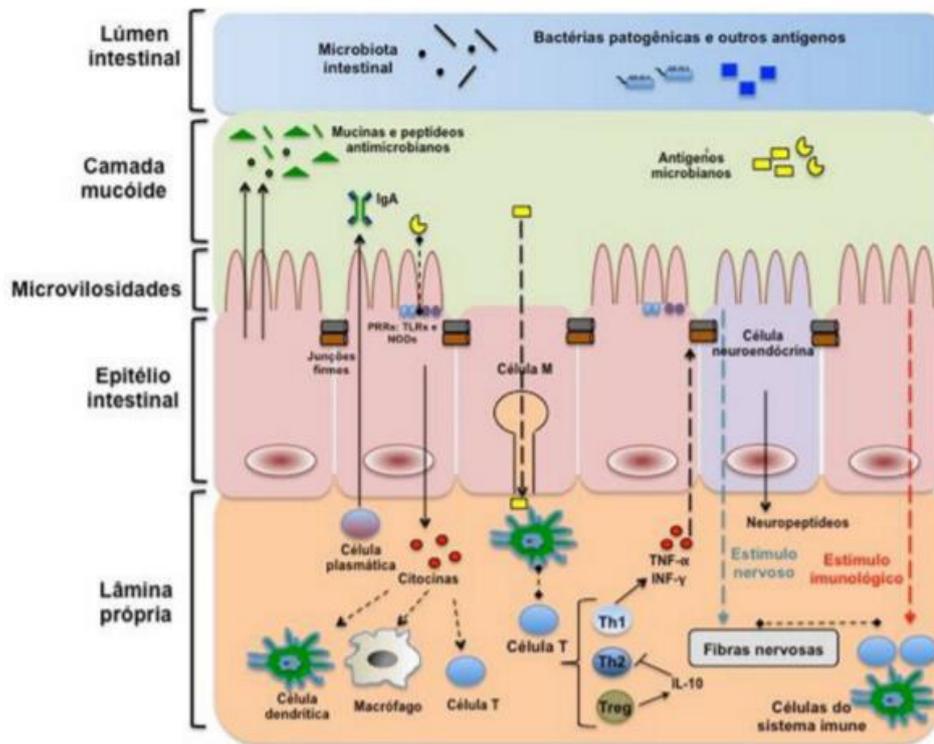
extracelular e uma alça para o espaço intracelular. Possui um N-terminal curto e um longo domínio C-terminal citoplasmático. A interação homofílica das alças extracelulares de ocludina com as células adjacentes parece criar uma barreira para macromoléculas, mas não contra os pequenos íões.

As claudinas são proteínas que possuem alça intracelular e duas extracelulares, além de domínios C-terminal e N-terminal citoplasmáticos. As alças extracelulares das claudinas fazem as interações homofílicas e heterofílicas com as células adjacentes. Essas interações criam tanto uma barreira, como poros seletivos para a passagem de determinadas moléculas pela via paracelular. Mesmo na ausência de outras proteínas de membranas (p. ex. ocludina), as claudinas são capazes de manter a função de barreira de forma independente e, por esse motivo, são consideradas fundamentais para manter a permeabilidade intestinal.

As moléculas de adesão juncional (MAJs) são proteínas transmembranares que estão envolvidas na formação das junções firmes juntamente com as ocludinas e claudinas. A família MAJ pertence à superfamília das imunoglobulinas (Ig), sendo caracterizada por possuir dois domínios Ig extracelulares, um domínio transmembranar e um domínio C-terminal intracelular. Os membros da MAJ são expressos em vários tipos de células epiteliais, incluindo as endoteliais e células do sistema imunológico, e exibem distintos padrões de expressão; no entanto, em células epiteliais intestinais, MAJ-A, MAJ-4 e CAR são expressas e envolvidas na regulação das junções firmes. (18, 19)



**Figura 4 Representação histológica dos componentes da barreira intestinal.** A barreira intestinal é composta por uma camada simples de células epiteliais colunares, assim como pela camada mucóide e lâmina própria. As células caliciformes, que sintetizam e libertam mucina, assim como outras células especializadas, estão presentes. Mais externamente, a camada mucóide (que não pode ser visualizada histologicamente) é localizada imediatamente acima das células epiteliais. As junções firmes fecham o espaço paracelular entre as células epiteliais. A lâmina própria, localizada abaixo da membrana basal, contém várias células do sistema imune. (18)



**Figura 5 Representação esquemática da regulação da barreira funcional intestinal.** Diversos componentes atuam na manutenção da homeostase desta barreira. No lúmen intestinal, a microbiota residente tem papel protetor contra bactérias patogênicas, evitando a colonização e invasão no epitélio. A camada mucóide, com peptídeos antimicrobianos e mucinas, funciona como barreira para a penetração de antígenos microbianos. Tais substâncias são produzidas por células especializadas do epitélio intestinal, células caliciformes (mucina) e células de Paneth (peptídeos antimicrobianos). A IgA, presente também na camada mucóide é secretada por células plasmáticas na lâmina própria. A regulação imunológica da barreira inicia-se com a ativação por antígenos de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), receptores toll-like (TLRs) e receptores de domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos (NODs), que induzem a libertação de citocinas que podem ativar células do sistema imune localizadas na lâmina própria. Alternativamente, células do epitélio intestinal especializadas em endocitar e transportar antígenos para a lâmina própria (células M) podem atuar, havendo reconhecimento por células apresentadoras de antígenos (células dendríticas) para processamento e indução de células T, podendo gerar distintos perfis Th1, Th2 e Treg. Os mediadores inflamatórios libertados no processo (citocinas TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) podem modificar as funções das junções firmes, levando a distúrbios de permeabilidade intestinal. A complexa interação sistema nervoso-sistema imune também ocorre na barreira intestinal, com atuação importante de células especializadas do epitélio, células neuroendócrinas, que podem secretar neuropeptídeos reguladores da resposta imune. (18)

### **1.4.3 Distúrbios associados à barreira funcional intestinal**

Várias evidências sugerem que a desregulação da função da barreira intestinal está associada à patogênese de várias doenças nomeadamente doenças inflamatórias do intestino. Mecanismos regulatórios relacionados com o sistema imune parecem estar envolvidos neste processo. Em condições patológicas ocorre o aumento da permeabilidade da barreira intestinal o qual pode levar ao aparecimento de doença intestinal inflamatória. Doentes com doença inflamatória do intestino denotam aumento da permeabilidade e alterações na expressão das junções firmes, caracterizados pela redução dos níveis de claudina-3, 4, 5 e 8 e ocludina, e aumento dos níveis de claudina-2 e ativação da quinase de cadeia leve de miosina. Essas mudanças na barreira são detetadas apenas em doentes com doença ativa, sugerindo que tais distúrbios sejam consequências de uma resposta pró-inflamatória exacerbada com elevados níveis de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , capazes de modular as junções firmes. (18)

Um dos modelos propostos para a indução de doenças inflamatórias baseados em alterações na função da barreira intestinal pressupõe a existência de um hospedeiro com sistema imune suscetível. O contato com um produto do ambiente externo neste organismo desencadeia uma resposta inflamatória exacerbada, levando ao desenvolvimento da doença. Segundo este modelo, os três componentes indispensáveis para o aparecimento de doenças são: 1) sistema imune geneticamente suscetível, 2) uma substância ambiental que desencadeia o processo patológico e 3) a habilidade desta substância de interagir com o sistema imune – permeabilidade intestinal. Similarmente, alguns estudos inferem um mecanismo no qual o complexo das junções firmes integra uma relação de equilíbrio entre antígenos do lúmen e o sistema imune. Num indivíduo saudável, um aumento da permeabilidade intestinal leva ao desenvolvimento de resposta pró-inflamatória (com citocinas TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) balanceadas por respostas imunorregulatórias (com a citocina TGF- $\beta$  e ácido retinóico, que levam à diferenciação de células T regulatórias). A quebra deste equilíbrio, seja por fatores externos ou por suscetibilidade genética, leva a um aumento da resposta inflamatória e aumento da permeabilidade intestinal, levando a um estado de inflamação crónica potencialmente associada a um quadro patológico. (18)

Na DP, a barreira funcional intestinal é alterada visto verificar-se uma diminuição na expressão de ocludina juntamente com a desorganização das TJs. (20) Estudos anteriores mostraram que a expressão e a distribuição de ocludina no tecido intestinal estão marcadamente diminuídas em doentes com distúrbios da permeabilidade intestinal, incluindo doença inflamatória intestinal (21). Dados recentes de estudos genéticos e epidemiológicos forneceram suporte para uma associação entre doenças do trato gastrointestinal e a suscetibilidade de desenvolvimento de DP. O gene CARD15 que se sabe estar associado à doença de Crohn está super-representado em doentes com DP (22); por sua vez, o gene da cinase 2 rica em leucina (LRRK2), uma mutação causal da DP, foi recentemente identificado como o principal gene de suscetibilidade à doença de Crohn por estudos de associação genómica. (23)

### 1.4.3.1 Disbiose Intestinal e Doença de Parkinson

A disbiose intestinal é um desequilíbrio da flora bacteriana intestinal que reduz a capacidade de absorção dos nutrientes e causa carência de vitaminas. A homeostase pode ser perturbada por vários fatores tais como alterações na dieta, exposição a antibióticos, infecções, estados de doença e envelhecimento. (24)

A disbiose intestinal leva a uma proporção alterada de ácidos gordos de cadeia curta, especialmente butirato, e alteração da sinalização microglial no cérebro, levando ao desenvolvimento da doença e ao aparecimento de sintomas motores associados à DP. (24-26)

A infecção gástrica por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma infecção crónica comum que tem sido associada à DP. Os mecanismos exatos utilizados por esta bactéria para provocar infecção não são claros, mas, possivelmente, podem ser atribuídos a fatores multifatoriais, incluindo a toxina do *H. pylori*, neuroinflamação e alterações no microbioma intestinal. (27) Neste sentido, sugere-se que a erradicação do *H. pylori* melhora a absorção da levodopa e conseqüentemente os sintomas motores, visto que um estudo recente mostrou que a infecção por *H. pylori* está ligada a uma pior severidade motora da DP. O estudo que investigou a contribuição do supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) para a fisiopatologia das flutuações motoras na DP mostrou que a erradicação da SIBO resultou na melhoria das flutuações motoras sem afetar a farmacocinética da levodopa. (25)

No que diz respeito à relação entre disbiose intestinal e DP verificou-se uma redução de *Prevotellaceae* e aumento de *Enterobacteriaceae*. Estas alterações na microbiota de doentes com DP foram associadas com instabilidade postural e distúrbios da marcha. Outras evidências para o apoio da disbiose intestinal na patogénese da DP vêm do facto de espécies microbianas recolhidas em doentes com DP apresentarem níveis mais baixos de *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, e *Butiricoccus spp.* e um aumento de *Proteus* e *Enterobacter spp.* Descobriu-se que as contagens baixas de *B.fragilis* estavam associadas ao agravamento da motivação/iniciativa. (24, 27) Além disso, contagens menores de *Bifidobacterium* foram associadas ao agravamento de alucinações/delírios. Ainda neste contexto, as espécies de *Clostridium coccoides* foram encontradas em doentes com DP em fase inicial, enquanto o *Lactobacillus gasseri* demonstrou estar a níveis altos em doentes com DP avançada. A abundância de *Enterobacteriaceae* também se correlacionou com a gravidade da instabilidade postural e distúrbio da marcha (24, 25, 27)

O conceito de disbiose microbiana também compreende os componentes bacteriófagos do microbioma. Os bacteriófagos (fagos) são parasitas virais de bactérias e são reguladores importantes das interações entre o microbioma hospedeiro e a transferência horizontal de genes e coevolução antagónica. Além de atacar as bactérias, os fagos podem afetar a saúde humana desempenhando um papel direto nos processos inflamatórios intestinais e, possivelmente, causando o enrolamento incorreto de  $\alpha$ -sinucleína. Um estudo recente mostrou diferenças

significativas na fagobiota intestinal de doentes com DP e indivíduos saudáveis e uma depleção de bactérias *Lactococcus* nos indivíduos doentes, que está associada à regulação da permeabilidade do intestino e à produção de dopamina, dois fatores ligados aos primeiros sinais patológicos da DP no intestino. (28)

#### **1.4.4 Limitações apresentadas pela barreira intestinal aos tratamentos farmacológicos**

A absorção de fármacos pode ser limitada pela barreira funcional intestinal: o lúmen, a presença de muco, o espaço existente entre o muco e as células epiteliais e o próprio epitélio são exemplos de barreiras físicas, químicas e metabólicas. (29)

A presença de muco na superfície das células epiteliais constitui uma barreira física à absorção de fármacos pela mucosa do cólon. O trânsito de substâncias ativas através do muco é feito por difusão limitada: quanto maior a sua espessura mais tempo levarão as moléculas de fármaco a atravessá-la. Para além disso, o muco, carregado negativamente pode constituir mais um mecanismo de interação com alguns fármacos, como é o caso das proteínas. (29) O espaço entre a camada de muco e as células epiteliais pode impedir a absorção de fármacos lipofílicos. (30)

A existência de um gradiente de pH entre o lúmen e as membranas plasmáticas foi defendido por alguns investigadores. Este gradiente pode alterar a solubilidade de alguns fármacos e, por sua vez, a absorção. Para além disso, podem ocorrer significativos processos de destruição enzimática na superfície das células epiteliais. Provavelmente, a principal barreira à absorção encontra-se no epitélio onde as células se encontram perfeitamente justapostas constituindo uma barreira física quase intransponível. Para atravessar a camada lipídica, os fármacos podem seguir dois percursos: uma via transcelular (passagem através das células intestinais) e uma via paracelular que implica a passagem através dos espaços entre estas células. As moléculas de natureza lipofílica são candidatas à via transcelular, que apresenta como principal inconveniente a possibilidade de destruição enzimática no compartimento citoplasmático. A via paracelular permite a passagem de moléculas ionizadas e pequenas. (31)

#### **1.4.5 Sistema Nervoso Entérico e a Doença de Parkinson**

A influência do sistema nervoso central (SNC) na fisiologia intestinal inclui regulação da barreira intestinal, motilidade, secreção e fluxo sanguíneo. Esta interação SNC-intestino é também bidirecional, podendo a inflamação intestinal alterar mecanismos de nociceção e outras doenças neurológicas. O sistema nervoso entérico constitui uma rede de neurónios e células gliais que se distribuem em dois plexos principais: plexo mioentérico e plexo submucoso, estando em íntimo contato e comunicação com as células do epitélio intestinal, células do sistema imune e as células neuroendócrinas, colaborando para resposta do sistema imune a patógenos. Esta comunicação envolve a ação de neuropeptídios, neurotransmissores, citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, entre outras moléculas regulatórias. Sob condições

fisiológicas ou patológicas, o sistema nervoso entérico regula a função da mucosa intestinal. Enquanto o plexo mioentérico regula principalmente a motilidade, o plexo submucoso, juntamente com as fibras nervosas na lâmina própria, está envolvido na regulação dos transportes epiteliais. Essas fibras apresentam contacto íntimo com a lâmina basal, permitindo o reconhecimento de nutrientes absorvidos e antígenos, que podem agir na mudança das propriedades dos neurónios sensoriais e causar sensibilização periférica. (32)

Várias investigações sugerem que a microbiota intestinal influencia de forma significativa a atividade cerebral. Foi proposto que a DP se dissemina de maneira semelhante a um príão, originado no intestino. O aparecimento de constipação, disbiose intestinal e sinucleinopatia em doentes com DP, antes de surgirem sintomas motores, foram fatores relevantes. (33) O meio utilizado é o eixo microbiota-intestino-cérebro. Este eixo é uma comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal, sendo responsável pelo processo digestivo, função imunológica, percepção e resposta emocional aos estímulos viscerais sob condições fisiológicas. Incorpora o sistema nervoso central, o sistema nervoso autónomo e o sistema nervoso entérico, além dos sistemas neuroendócrino e neuroimune. A principal rota bidirecional ao longo do eixo é efetuada pelas fibras aferentes do intestino para os centros corticais, cíngulo cerebral, anterior e posterior, córtex insular e da amígdala, bem como fibras eferentes projetando-se para a musculatura lisa do intestino. (34) A diminuição do risco de DP após vagotomia troncular, apoia esta teoria. A ideia de um comportamento semelhante a um príão por parte da  $\alpha$ -sinucleína surgiu de observações *post-mortem* em que inclusões patológicas de  $\alpha$ -sinucleína apareceram em neurónios saudáveis de doentes Parkinsónicos vários anos após o transplante. (33) Além disso, a síntese de dopamina no cérebro é induzida por enzimas produtoras de dopamina que são controladas pela microbiota intestinal através do eixo microbiota-intestino-cérebro. (34)

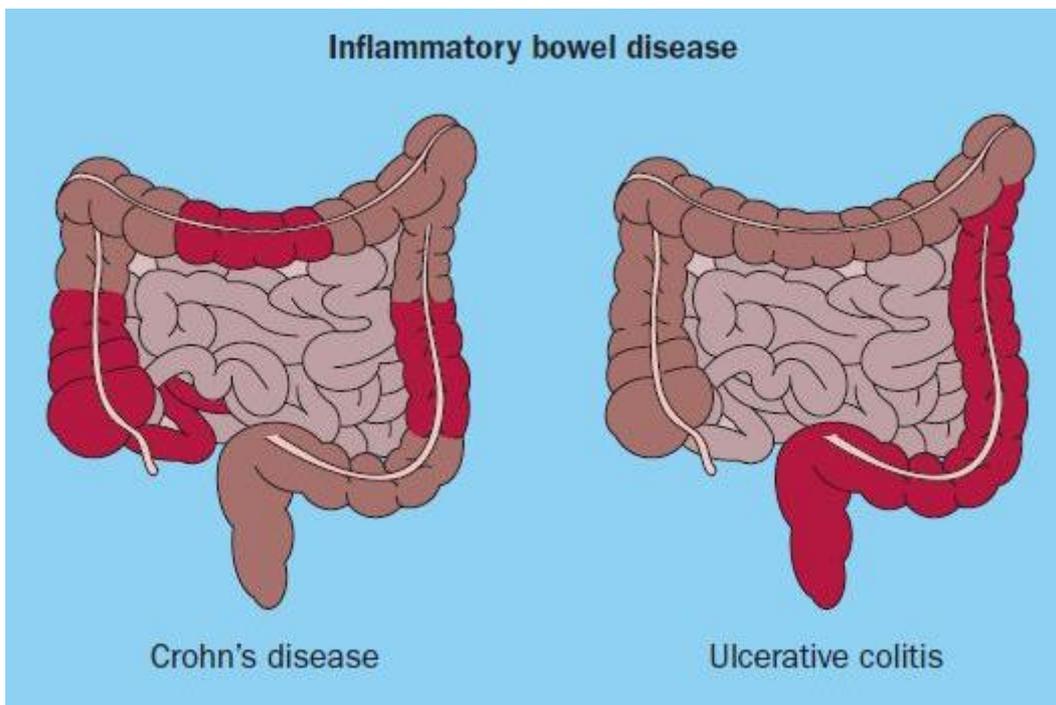
Também a deposição de  $\alpha$ -sinucleína e a neurodegeneração associada no sistema nervoso entérico que aumentam a permeabilidade intestinal, o stress oxidativo e a inflamação local são responsáveis pela constipação em doentes com DP. Acredita-se que a inflamação crónica de baixo grau no intestino provoca a passagem da barreira hematoencefálica por parte da flora intestinal, ativação e inflamação das células imunológicas e, por fim, neuroinflamação no sistema nervoso central. (34) Neste sentido, demonstrou-se que as células T CD4+ infiltram-se na substância nigra de doentes com DP e que a diminuição de células T reduz a neurodegeneração dopaminérgica demonstrando a importância da imunidade adaptativa no processo neurodegenerativo. A resposta de células T CD4+ é direcionada para formas oxidadas de  $\alpha$ -sinucleína, principal constituinte dos corpos de Lewys.(4)

#### **1.4.6 Doenças Inflamatórias Gastrointestinais**

A Doença Inflamatória Intestinal é uma condição na qual o intestino se torna vermelho, inchado e com presença de úlceras. As Doenças Inflamatórias Intestinais podem ser divididas em dois grupos principais: a Colite Ulcerosa e a Doença de Crohn.

A Colite Ulcerosa é uma doença crónica que afeta a camada interna (mucosa) que reveste o intestino grosso ou Cólon. Esta mucosa fica inflamada e apresenta pequenas feridas na superfície (úlceras) que podem sangrar. A mucosa inflamada produz ainda uma quantidade excessiva de lubrificante intestinal - o muco - que pode conter pus e sangue. A colite ulcerosa é uma situação crónica com tendência a agudizar-se. Os primeiros sintomas da colite ulcerosa são dejeções diarreicas, frequentemente com sangue, dor tipo cólica abdominal e desejo urgente de evacuar. Além disso, pode haver dor nas articulações e lesões da pele. (35)

A doença de Crohn caracteriza-se por inflamação crónica que pode afetar qualquer segmento do tubo digestivo. Compromete mais frequentemente o intestino delgado no seu segmento terminal, o íleo. A doença evolui, caracteristicamente, por períodos de agravamento e remissão. Os principais sintomas são diarreia, dor abdominal e perda de peso, no entanto também podem ocorrer sintomas não relacionados com o aparelho digestivo, como dores em articulações e lesões de pele. Outras manifestações precoces da doença de Crohn são lesões na região perianal, incluindo, fissuras, fistulas e abscessos. (35)



**Figura 6 Áreas do trato gastrointestinal afetadas pela doença de Crohn e colite ulcerativa.** A vermelho estão indicados os principais locais de lesão afetados por cada uma das doenças. (36)

## **1.5 Tratamento**

### **1.5.1 Fármacos usados no tratamento de doenças inflamatórias gastrointestinais**

Os grupos farmacológicos utilizados no tratamento de doenças inflamatórias gastrointestinais são os aminossalicilatos, corticosteróides, imunomoduladores, agentes biológicos e antibióticos.

Para selecionar o regime terapêutico e determinar os objetivos da terapêutica é importante compreender a natureza clínica da doença inflamatória intestinal (DII). A severidade e a extensão da patologia devem ser tidas em consideração, pois determinam a dose, a posologia e a formulação do fármaco de modo a que este seja efetivo. As preferências do doente em relação à formulação do fármaco e aos custos da terapêutica também devem ser ponderadas. (37)

#### **1.5.1.1 Aminossalicilatos**

Os aminossalicilatos englobam a sulfassalazina e os derivados do 5-aminossalicilatos.

A sulfassalazina tem sido responsável por um número significativo de efeitos adversos relacionados com o fenótipo do doente para acetiladores lentos e rápidos e por este motivo surgiram novas formulações de ácido 5-aminossalicílico sem sulfapiridina, ou seja, a messalazina. O ácido 5-amino-salicílico (5-ASA) (messalazina) é o principal metabolito ativo da Sulfassalazina e é responsável pela conhecida atividade terapêutica desta substância a nível das doenças inflamatórias do cólon, acelerando a cicatrização dos processos inflamatórios e reduzindo o número de recidivas. O seu mecanismo de ação está relacionado com um efeito anti-inflamatório no cólon por inibição da síntese das prostaglandinas e leucotrienos. (38)

Na proctite ativa os salicilatos são os indicados. Podem ser utilizados supositórios (ou espuma) na dose de 1g por dia para a indução da remissão. No caso de não haver resposta podemos associar 5-ASA oral (3g/dia) ou corticoide tópico (budesonido em enema na dose de 3mg/dia). (39)

Na colite esquerda ativa, a terapêutica mais adequada é a combinação de 5-ASA oral e tópico. A terapêutica oral pode ir até aos 4,8g/dia. (39)

Na colite extensa deve usar-se combinação de 5-ASA oral com 5-ASA tópico visto que a formulação oral não consegue induzir a remissão na maioria dos doentes. (39)

Como terapêutica de manutenção na colite ulcerosa, o 5-ASA oral é o fármaco de 1ª linha. Na proctite e na colite esquerda, a utilização de 5-ASA tópico também poderá ser uma alternativa viável. Como 2ª linha, o recomendado é a combinação do 5-ASA oral e tópico, sendo que a dose mínima oral é de 1,2 a 1,5 g/dia e a tópica é de 3 g/semana. (39)

Os salicilatos não devem constituir a base da terapêutica da doença de Crohn, nomeadamente da terapêutica de manutenção. Quando usados, deve ser administrada uma dose de 3g a 4g por dia. Na doença ligeira com envolvimento do íleo terminal e cólon direito deve ser considerado como alternativa o uso de budesonido. (40)

### **1.5.1.2 Corticosteróides**

Os corticosteróides atuam na resposta inflamatória visto que a sua ação advém da redução da expressão e da semi-vida de RNAs mensageiros específicos com diminuição da produção ou supressão dos mediadores celulares da inflamação, nomeadamente as citocinas. Os corticosteróides podem ser administrados sob a forma sistémica ou tópica. Os corticosteróides tópicos foram desenvolvidos devido aos efeitos adversos associados à ação sistémica. (41)

No caso de colite esquerda ativa, quando não se verifica melhoria da sintomatologia em 1 a 2 semanas com os salicilatos recomenda-se o uso de corticoides – até 40mg/dia de prednisolona. (39)

Um doente com colite severa deve ser hospitalizado e devem ser administrados corticoides endovenosos. (39)

O budesonido pode ser considerado como a primeira escolha para a doença de Crohn ligeira a moderada localizada ao íleo terminal e/ou colón ascendente. A dose diária recomendada é de 9 mg em 1 ou 3 tomas. Devem ser realizadas 4 a 8 semanas de tratamento seguidas de redução para 6 e posteriormente 3 mg com intervalos de 4 semanas. Os doentes que não responderam ao tratamento com budesonido devem ser tratados com prednisolona e metilprednisolona. O esquema de tratamento envolve um mínimo de 40 mg por dia, podendo ir até 1mg/kg. Devem evitar-se administrações prolongadas e iniciar a diminuição da dose após duas a quatro semanas de tratamento. (40)

### **1.5.1.3 Fármacos imunomoduladores:**

#### **1.5.1.3.1 Azatioprina e 6-mercaptopurina**

A azatioprina e o seu metabolito 6-mercaptopurina (6-MP) inibem a função das células T e podem, inclusivamente, induzir a sua apoptose. A 6-MP, ao nível intracelular, atua como antagonista da purina, inibindo a sua síntese. As purinas são bases nitrogenadas, sendo que duas das bases dos ácidos nucleicos são purinas (a adenina e a guanina). Ao atuar como antagonista da purina, a 6-MP contribui para o efeito imunossupressor do fármaco. Este efeito terapêutico é alcançado através da inibição da síntese de ácidos nucleicos e proteínas, da inibição da proliferação celular e da ação bloqueadora da estimulação de linfócitos T. Devido a este mecanismo de ação, o início do efeito terapêutico é lento, podendo demorar três a seis meses, o que condiciona a sua utilização principalmente na DII ativa. Em Portugal este fármaco encontra-se comercializado com a denominação comercial de Azafalk® e Imuran®. São eficazes a longo prazo e podem diminuir a necessidade de corticoterapia e manter a remissão por anos.

Pertence a um grupo de medicamentos denominados imunossupressores. Estes medicamentos reduzem a resposta do sistema imunitário. (42, 43)

A azatioprina está indicada como terapêutica de manutenção em casos de colite ulcerosa nos doentes que responderam à ciclosporina/tacrolimus na indução da remissão, que apresentam frequentes recaídas ou com intolerância ao 5-ASA, que são corticodependentes ou corticorresistentes e ainda que só respondam aos corticoides por via endovenosa. (39)

A principal indicação para o uso da azatioprina são os doentes corticodependentes. A dose preconizada é de 2,5 mg/kg dia podendo variar entre os 2 e os 3 mg. O tempo de latência até ao efeito clínico é de 2-3 meses e, portanto, a avaliação do resultado e sobretudo a suspensão do fármaco não deve ser considerada até que decorram pelo menos 3 meses desde o início do tratamento. Os utentes devem ser submetidos a análises periódicas para deteção de alterações hematológicas, nos primeiros 2 meses deve ser feita avaliação com intervalos de 1 a 2 semanas e depois o intervalo será alongado para 3 meses. (40)

#### **1.5.1.3.2 Metotrexato**

O Metotrexato (MTX) é um antimetabolito que atua por inibição competitiva da dihidrofolato reductase, enzima que reduz o ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico no processo de síntese do DNA e replicação celular. O MTX é uma alternativa terapêutica às tiopurinas e apresenta um início de ação mais rápido. O mecanismo de ação do MTX na DII não está esclarecido, uma vez que não se sabe se é devido ao seu efeito anti-inflamatório ou imunossupressor. A grande desvantagem da sua utilização são os efeitos secundários que provoca, pois é um antagonista do ácido fólico. Nestes casos pode ser necessário a suplementação com ácido fólico. (44)

Na doença de Crohn, as indicações para o uso de metotrexato são sobreponíveis às da azatioprina e incluem os doentes intolerantes a esta. A dose recomendada é de 25 mg uma vez por semana durante 16 semanas, podendo ser diminuída para 15 mg nos doentes em remissão e utilizada como terapêutica de manutenção. A via de administração deve ser inicialmente parentérica (intra-muscular ou sub-cutânea), podendo, nos doentes sem compromisso do intestino delgado e que estejam a usar doses inferiores a 20 mg, ser usada a via oral. Devem ser realizados hemogramas com a mesma periodicidade dos controlos analíticos da azatioprina. Os efeitos secundários incluem a possibilidade de pneumonite, toxicidade hepática e teratogenicidade. (40)

#### **1.5.1.3.3 Ciclosporina e Tacrolimus**

A ciclosporina e o tacrolimus são fármacos inibidores da calcineurina. A calcineurina é uma fosfatase proteica serina/treonina dependente de cálcio e calmodulina (também conhecida como proteína fosfatase 3 e fosfatase serina-treonina dependente de cálcio). A calcineurina ativa as células T do sistema imunológico, ativando o fator nuclear da célula T citoplasmática ativada, um fator de transcrição, desfosforilando-o. Este é então translocado para o núcleo, onde regula positivamente a expressão da interleucina 2 (IL-2), que, por sua vez, estimula o crescimento e a

diferenciação da resposta das células T, podendo levar ao desenvolvimento de doenças autoimunes. Por este motivo, a ciclosporina pertence a um grupo de medicamentos denominados agentes imunossuppressores. Estes medicamentos são usados para reduzir as reações imunitárias do organismo. Bloqueia a ativação de linfócitos, podendo ser benéfica para pacientes com colite ulcerativa grave não responsiva a corticoides e agentes biológicos.(45)

O tacrolímus é outro fármaco com ação imunossupressora que pode ser utilizado como alternativa terapêutica à ciclosporina, pois apesar de apresentarem o mesmo mecanismo de ação e perfis toxicológicos semelhantes, o tacrolímus é mais potente. (46)

Nos doentes com colite severa, intolerantes à corticoterapia ou corticorresistentes, deve ser considerada terapêutica com ciclosporina na dose de 2-4 mg/Kg/dia ou tacrolímus até à concentração sérica de 10-15 ng/ml. (39)

#### **1.5.1.4 Agentes biológicos**

Os medicamentos biológicos são medicamentos cuja substância ativa é produzida ou extraída de uma fonte biológica e incluem derivados do sangue e plasma, medicamentos biotecnológicos, vacinas e medicamentos de terapia avançada (terapia genética, terapia com células somáticas e engenharia de tecidos). (47)

##### **1.5.1.4.1 Fármacos anti-TNF**

Em Portugal, os fármacos anti-TNF recomendados pela Direção Geral de Saúde são o Infliximab e o Adalimumab. Ambos são anticorpos monoclonais antagonistas da ação do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). O TNF-alfa encontra-se em elevados níveis em doentes com DII, uma vez que se encontra envolvido no processo de inflamação. Os fármacos ligam e bloqueiam o TNF-alfa reduzindo a inflamação e os sintomas associados. (48)

Em casos selecionados de doença de *Crohn* e de colite ulcerosa está justificado o uso de agentes anti-TNF, preferencialmente em combinação com imunomoduladores, no propósito de obter a remissão clínica da doença ativa e manter a remissão sustentada livre de corticosteróides, obter cicatrização das lesões da mucosa, prevenir a recidiva pós-operatória e minimizar a necessidade de cirurgia, constituem outros objetivos que justificam a sua utilização num contexto de melhoria da qualidade de vida dos doentes. Na Europa em geral e em Portugal, em particular, estão autorizados dois tipos de anticorpo anti-TNF na doença Inflamatória Intestinal: o Infliximab, anticorpo monoclonal de administração endovenosa, administrado às 0, 2 e 6 semanas para remissão e de 8-8 semanas para manutenção, na dose de 5 mg/Kg e o Adalimumab, anticorpo monoclonal de administração sub-cutânea, administrado em fase de remissão nas doses de 160, 80 e 40 mg de 2-2 semanas e, posteriormente, de 40 mg de 2-2 semanas para manutenção.(48)

#### **1.5.1.5 Antibióticos e probióticos**

Os antibióticos são úteis na doença de Crohn, mas têm uso limitado na colite ulcerativa.

Os probióticos são constituídos por vários microrganismos não patogénicos (p. ex., as espécies *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces*) que administrados diariamente podem trazer benefícios como facilitar a digestão e a absorção de nutrientes e fortalecer o sistema imunológico. (37)

## **1.6 Relação entre fármacos usados para tratamento da DII e DP**

### **1.6.1 Aminossalicilatos e DP**

Foi realizado um estudo com base nos registos eletrónicos de prescrição e dispensa de medicamentos do Sistema Público de Saúde da Andaluzia, durante o mês de dezembro de 2014, sendo que o objetivo deste estudo foi explorar as associações entre DP e DII tratadas com mesalazina (ácido 5 aminosalicílico (5-ASA)), visto que poderiam ter um papel na redução do risco da DP. (49)

Os medicamentos 5-ASA são o tratamento de primeira linha na colite ulcerosa. O seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, mas sabe-se que inclui atividade anti-inflamatória ou inibição da síntese local de prostaglandinas e leucotrienos; redução na produção de óxido nítrico e IL-6 e um efeito antiapoptótico, diminuição da fosforilação pelas proteínas cinases e ação na microbiota, produzindo mudanças qualitativas e quantitativas na sua composição. (49)

Na DP, sabe-se que os agregados alfa-sinucleína estão presentes no intestino alguns anos antes do aparecimento dos sintomas motores. Os mecanismos de ação local do 5-ASA descritos acima podem afetar a progressão da sinucleinopatia, uma vez que podem atuar sobre mecanismos etiopatogénicos que ativariam a microglia, associados a certos lipopolissacarídeos da microbiota e membrana bacteriana ou fatores endógenos (por exemplo, JNK e p38). Neste sentido, no estudo realizado em Espanha, todos os indivíduos tinham idades  $\geq 50$  anos e foram formados grupos: grupo "possível DP", incluindo todos os que receberam um agente anti-Parkinson; Grupo 'possível DII', aqueles tratados com mesalazina e/ou derivados (ácido 5-aminossalicílico (5-ASA)); e 'DP possível e DII', incluindo aqueles que receberam o agente anti-Parkinson e o 5-ASA. A prevalência de possível DP foi determinada entre aqueles com possível DII e entre aqueles sem essa condição. Os resultados sugerem que a presença de DII associada a tratamento com 5-ASA pode desempenhar um papel protetor contra o desenvolvimento da DP, especialmente entre menores de 65 anos. (49)

Foi também realizado um estudo de coorte na população nacional dinamarquesa, englobando o período de 1977 a 2014, onde se verificou um risco significativamente aumentado de DP ao comparar doentes com DII com não-DII, especialmente entre doentes com colite ulcerosa. No entanto, naqueles doentes com diagnóstico de DII abaixo de 40 anos e com acompanhamento

prolongado >20 anos, esse aumento não foi estatisticamente significativo, sugerindo, como já referido anteriormente, que o tratamento para a DII pode diminuir o risco de DP. (50)

Num estudo de coorte retrospectivo, baseado nas bases de dados Market-Scan Commercial e Medicare, realizado entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de março de 2016, foi observada uma incidência mais alta de DP entre doentes com DII do que entre indivíduos sem DII; os autores encontraram um aumento estatisticamente significativo de 28% na incidência de DP entre doentes com DII em comparação com os controlos pareados não afetados. Por outro lado, observaram uma taxa de incidência de DP notavelmente mais baixa (0,08 por 1.000 doentes ao ano) entre os doentes com DII expostos à terapia anti-TNF em comparação com os doentes sem exposição (0,76 por 1.000 doentes-ano), o que significa uma redução de 78% na taxa de incidência de DP, uma redução de risco na mesma faixa encontrada em doentes tratados com 5-ASA. (51)

### **1.6.2 Corticosteróides e DP**

Algumas evidências sugerem que os fármacos corticoides, usados também nas doenças inflamatórias gastrointestinais, têm efeitos positivos na DP.

Assim, foi demonstrado que a hidrocortisona poderia induzir a expressão da parkina e proteger as células do stress oxidativo. A parkina é um gene que está associado à DP, estando associado a doença genética recessiva. O gene parkina está localizado no cromossoma 6, sendo o segundo maior gene do genoma humano e codifica a ubiquitina E3 ligase, formada por um domínio “ubiquitin-like” (Ubl) e por dois domínios de ligação. A enzima ubiquitina E3 ligase é sobretudo expressa no sistema nervoso, participando no sistema de degradação do proteossoma. O efeito de perda de função provocado por mutações no gene parkina resulta na inativação do seu papel como ligase E3, na falha da ubiquitinação das proteínas alvo e, portanto, numa acumulação tóxica de proteínas que já não são degradadas pela via ubiquitina/proteossoma dependente da Parkina. A formação destes agregados tóxicos parece ter um papel crucial na patogénese da DP nomeadamente no que diz respeito à degradação dos neurónios da substância nigra. (52)

A hidrocortisona estimulou a expressão de parkina no cérebro de murganhos e evitou a perda de neurónios dopaminérgicos em modelos de murganhos com DP induzida por 6-hidroxidopamina (6-OHDA). Confirmou-se que a expressão da parkina induzida pela hidrocortisona foi responsável pela sobrevivência celular contra o stress oxidativo e que a expressão da parkina induzida pela hidrocortisona foi mediada pela via de sinalização do CREB. O CREB é um fator de transcrição capaz de ligar o DNA e regular a expressão génica. A inibição farmacológica do recetor de glicocorticóide aboliu a expressão de parkina induzida pela hidrocortisona, indicando que a sinalização convencional de cortisol tem um papel na manutenção da expressão de parkina. No geral, estes resultados indicam que a interrupção da via glicocorticóide basal pode ser prejudicial à sobrevivência dos neurónios da dopamina, enquanto o tratamento com hidrocortisona pode ser potencialmente neuroprotetor na manutenção dos neurónios dopaminérgicos através da indução de parkina. (53)

### 1.6.3 Imunossupressores e DP

Com vista a encontrar novas estratégias terapêuticas para a doença de Parkinson (DP), alguns estudos sugerem que os imunossupressores podem ser uma opção de tratamento.

Assim, investigou-se o efeito protetor de um imunossupressor, a ciclosporina A (CsA), contra a lesão induzida por 6-OHDA nos neurónios dopaminérgicos da via nigrostriatal em murganhos. Sete dias após a indução da lesão com 6-OHDA, a dopamina (DA) e o ácido homovanílico (HVA) no estriado encontraram-se diminuídos em 60 e 50%, respetivamente, e o tratamento repetido com alta dose de CsA (20 mg / kg) protegeu significativamente contra essas depleções. O HVA e o ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) na substância nigra foram reduzidos em 40%, e a CsA aumentou significativamente o HVA e o DOPAC em murganhos lesionados com 6-OHDA. Além disso, a CsA aumentou a razão [DOPAC + HVA] / DA na substância nigra, indicando que o metabolismo da DA foi estimulado pela CsA em murganhos lesionados com 6-OHDA. Esses resultados sugerem que a CsA é benéfica na redução da lesão induzida por 6-OHDA nos neurónios DA nigroestriatais, indicando o potencial terapêutico dos imunossupressores na DP. A principal descoberta deste estudo é que a CsA elevou DA e HVA estriatais em murganhos lesionados com 6-OHDA. Como os níveis de DA no tecido são conhecidos por serem um bom índice do grau de denervação estriada da DA após a administração de 6-OHDA, as presentes descobertas indicam que a CsA pode inibir a degeneração e/ou promover a regeneração de neurónios dopaminérgicos. Isso está de acordo com estudos anteriores nos quais se descobriu que a CsA protege contra a depleção de DA induzida por MPTP (pró-fármaco da neurotoxina MPP+, que provoca sintomas permanentes da doença de Parkinson ao destruir os neurónios dopaminérgicos da substância nigra do cérebro (54).

Outros mecanismos podem explicar o efeito protetor da CsA na DP, nomeadamente através da inibição da atividade da calcineurina. A CsA liga-se especificamente à ciclofilina e este complexo inibe a atividade da calcineurina, a calmodulina dependente de cálcio estimulada pela fosfoproteína fosfatase (55). Como foi relatado que a calcineurina desfosforila o DARPP-32 (uma fosfoproteína neuronal regulada pela dopamina) e distribui-se abundantemente no caudado putâmen, SN e via nigrostriatal, a calcineurina pode estar relacionada com a função dos neurónios dopaminérgicos (55, 56). Assim, é possível que a CsA possa elevar a DA estriatal via inibição da atividade da calcineurina.

Outro mecanismo sugerido relaciona-se com a influência da CsA nas reações imunológicas. Sabe-se que as células da glia se acumulam nos locais circundantes das regiões lesadas na DP, na doença de Alzheimer, na doença cerebrovascular e nos modelos animais dessas doenças (57, 58). Foi relatado que a CsA suprime especialmente a acumulação induzida por isquémia de células gliais reativas no cérebro (58, 59). Assim, é possível que CsA proteja os neurónios dopaminérgicos suprimindo a citotoxicidade microglial que pode ocorrer por mecanismos como a produção de intermediários reativos de nitrogénio, proteinases, citocinas e intermediários reativos de oxigénio (60).

Neste contexto, verificou-se também que a CsA pode ter uma ação benéfica contra o stress oxidativo visto que a patologia e etiologia da doença de Parkinson idiopática podem envolver danos oxidativos e neurotoxinas (61). Portanto, o mecanismo pelo qual o stress oxidativo causado por 6-OHDA ou MPTP mata as células é importante. As neurotoxinas 6-OHDA e MPTP causam lesões semelhantes à doença de Parkinson idiopática em primatas, destruindo neurónios catecolaminérgicos na substância nigra (62). A toxicidade dessas neurotoxinas é, pelo menos em parte, devida ao stress oxidativo. A auto-oxidação de 6-OHDA produz radicais livres e o MPTP induz a produção desses radicais (63). Uma das principais causas de danos celulares durante o stress oxidativo é a interrupção da homeostase mitocondrial de  $Ca^{2+}$ . A acumulação de  $Ca^{2+}$  pelas mitocôndrias em conjunto com o stress oxidativo abre um poro inespecífico na membrana interna mitocondrial. A abertura desse poro é demonstrada experimentalmente por despolarização das mitocôndrias, libertação de  $Ca^{2+}$  acumulado, penetração de solutos externos na matriz mitocondrial e inchaço das mitocôndrias.(64) A abertura dos poros é regulada pela concentração mitocondrial de  $Ca^{2+}$ , pH e potencial de membrana (65). Baixas concentrações de ciclosporina A (CsA) bloqueiam a abertura dos poros. A função do poro mitocondrial não é conhecida, mas, como a CsA protege as células contra danos isquémicos e oxidativos (66), a abertura dos poros pode ter um papel na patologia devido à perturbação da homeostase de  $Ca^{2+}$ .A adição de 6-OHDA e MPTP juntos às mitocôndrias carregadas com  $Ca^{2+}$  causam perda de  $Ca^{2+}$  e em hepatócitos isolados, o MPTP aumenta a carga celular total de  $Ca^{2+}$  e diminui o conteúdo mitocondrial de  $Ca^{2+}$ (67).

Além disso, a CsA protege os hepatócitos contra a toxicidade do MPTP. Portanto, a rutura da homeostase mitocondrial de  $Ca^{2+}$ , possivelmente pela abertura do poro mitocondrial, pode ser responsável por parte da toxicidade do MPTP e 6-OHDA. (68)

Em conclusão, a CsA pode proteger parcialmente contra danos neuronais dopaminérgicos provocados com 6-OHDA e MPTP e esse facto acrescenta mais ímpeto à exploração do potencial terapêutico dos imunossuppressores na DP.

#### **1.6.4 Anti-TNF e DP**

Acredita-se que a inflamação sistémica, que é um componente importante da DII, contribua para a inflamação neuronal e para a perda de neurónios dopaminérgicos na DP através da infiltração e acumulação de células imunitárias do sistema periférico (inflamação sistémica). Assim, foi realizado um estudo de corte retrospectivo que analisou informações no banco de dados de reclamações administrativas do Truven Health MarketScan e no Medicare Supplemental Database entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de março de 2016, tendo sido selecionados indivíduos que tinham pelo menos 2 pedidos de diagnóstico de DII, pelo menos 6 meses de acompanhamento e nenhum diagnóstico prévio de DP na data ou antes da data do índice DII. (51) Neste estudo, observou-se uma redução de 78% na incidência de DP em doentes com DII expostos a medicamentos anti-TNF. Estes resultados sugerem que apesar de estas moléculas grandes terem dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica devido ao seu

tamanho, o direcionamento ao TNF periférico pode ser suficiente para reduzir a neuroinflamação ou que a barreira hematoencefálica possa estar comprometida em doentes com DII de maneira que os compostos anti-TNF entrem no cérebro através de uma BHE já fragilizada. (51) É importante referir ainda que, neste estudo, os doentes com DII que receberam terapia anti-TNF prescrita apresentaram menor risco de desenvolver DP do que os doentes com DII que não receberam terapia anti-TNF. (51)

Neste sentido, foi realizado outro estudo, no qual se administrou uma injeção intraperitoneal de lipopolissacarídeo bacteriano que demonstrou produzir uma resposta imune sistêmica em murganhos e aumentou a permeabilidade intestinal, um fator patogênico importante da DII (69). Também resultou em ativação microglial e perda dopaminérgica de neurónios. Como o lipopolissacarídeo não pode entrar no cérebro, a produção sistêmica de citocinas em resposta ao lipopolissacarídeo provavelmente contribuiu para a neuroinflamação através do transporte de citocinas pró-inflamatórias (interleucina 1 [IL-1] e TNF) através da barreira hematoencefálica. (70) Além disso, análises e estudos experimentais em animais indicaram que a ativação de células gliais e aumentos nos níveis de fatores pró-inflamatórios, como TNF, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4 e IL-6 (inflamação regional), também são características comuns no cérebro com DP. Os perfis de citocinas pró-inflamatórias observados no líquido cefalorraquidiano e no sangue periférico, assim como no estriado e na substância nigra pars compacta de doentes com DP e de animais incluindo um aumento na expressão de TNF, IL 1 $\beta$  e IL-6, entre outros, são notavelmente idênticos aos observados em doentes com DII. (71, 72)

### **1.6.5 Antibióticos e DP**

No tratamento da doença inflamatória intestinal, por vezes são utilizados antibióticos uma vez que esta doença pode ser resultado de uma resposta anormal do sistema imunitário à flora intestinal.

No entanto, alguns estudos demonstram que os antibióticos podem ter também um papel importante na prevenção da DP.

Assim, demonstrou-se que a administração de antibióticos não absorvíveis por via oral em ratos resultou numa atenuação significativa dos danos às células dopaminérgicas induzidas por 6-OHDA e comprometimento motor. Ao usar qualquer agente farmacológico/neurotoxina, um objetivo importante é estabelecer que a farmacocinética e a entrega do composto no local de ação não sejam alteradas pelo tratamento experimental, neste caso, antibióticos. A farmacocinética do 6-OHDA não é alterada porque o medicamento é administrado localmente no estriado. Duas semanas após a lesão, os efeitos dos antibióticos na expressão da tirosina hidroxilase e nos déficits motores unilaterais não mostraram diferenças significativas. No entanto, 12 semanas após a administração de 6-OHDA, a atenuação da perda de expressão de TH no estriado e a melhoria dos déficits motores foram robustas e consistentes. Esses resultados sugerem que o tratamento com antibióticos teve efeitos positivos, impedindo a evolução da lesão. Foi também observado um efeito oposto consistente dos antibióticos na regulação positiva

induzida por 6-OHDA dos marcadores pró-inflamatórios COX2, IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$  às 2 versus 12 semanas após a lesão. Após 2 semanas, a regulação positiva induzida por 6-OHDA de COX2, IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$  foi abolida pela administração de antibióticos. Assim, os antibióticos impedem o surgimento de marcadores pró-inflamatórios selecionados que desempenham um papel proeminente na resposta inflamatória à 6-OHDA. (73) Estes genes pró-inflamatórios contribuem para a morte celular e estão relacionados com a DP. (74) Portanto, bloquear a expressão e/ou função dos principais genes pró-inflamatórios pode representar uma via terapêutica no tratamento da DP. De facto, demonstrou-se que fármacos anti-inflamatórios, incluindo bloqueadores de TNF $\alpha$  e COX2, reduzem sintomas motores e depleção de DA em animais tratados com 6-OHDA e outros modelos de animais em DP. (75)

Ao estudar a microbiota intestinal, observamos o que influencia a perda de neurónios dopaminérgicos através de um mecanismo que envolve uma diminuição nos marcadores inflamatórios. Embora o mecanismo molecular para esses efeitos precise ser mais estudado, existem fortes influências que indicam que a microbiota intestinal pode ser manipulada para alterar a progressão da doença de Parkinson. (73)

Neste sentido, num estudo realizado por Shih-Chun Ho et al., as lesões por MPTP causaram déficits comportamentais na memória de trabalho e no reconhecimento de objetos que foram prevenidos ou melhorados por duas semanas de tratamento com ceftriaxona a uma dose de 200 mg/kg/ dia. As lesões por MPTP também diminuíram a densidade de neurónios dopaminérgicos no SNC e de neurónios piramidais e induziram a ativação da microglia no SNC, e todas essas alterações neuro-histológicas e neuro-inflamatórias foram parcialmente inibidas pelo tratamento com ceftriaxona. (76) Os sintomas neurológicos de doentes que sofrem de doenças neurodegenerativas, como a DP, geralmente pioram durante a infeção (77). Curiosamente, relataram que o início e o curso da DP no modelo de murganhos não foram influenciados por infeções sistemáticas repetidas com *Streptococcus pneumoniae* e que nenhum sinal de ativação microglial foi observado no cérebro do murganho; no entanto, a *S. pneumoniae* foi co-administrada com ceftriaxona (100 mg / kg, duas vezes ao dia durante três dias), que pode ter tido não apenas atividade antibiótica, mas também outros efeitos, por exemplo, um efeito neuroprotetor direto (78). A ceftriaxona pode passar livremente através da barreira hematoencefálica e pode ser encontrada no líquido cefalorraquidiano (79). Num modelo animal de isquemia cerebral foi relatado que a injeção de ceftriaxona (200 mg / kg / dia por 5 dias) reduziu os danos cerebrais. A injeção sistémica de ceftriaxona (200 mg / kg / dia por 7 dias) aumentou a expressão e a função de GLT-1 na glia e nos neurónios, captação potente de glutamato e atuou como agente de neuroproteção num modelo de rato de esclerose lateral amiotrófica e em distúrbios neurológicos associados à excitotoxicidade do glutamato (80). A diminuição da hiperatividade glutamatérgica induzida pela ceftriaxona pode explicar os efeitos neuroprotetores da ceftriaxona no estriado, SNC e hipocampo observados neste estudo. (76)

Um estudo anterior demonstrou a presença de microglia ativada nos cérebros da DP e sugeriu que essas células estão envolvidas no processo neurodegenerativo (57). Estudos em animais

mostraram que a microglia ativada também é vista no SNC após lesão por MPTP indicando que a neurodegeneração leva à microgliaotivação. Além disso, as micróglia ativadas libertam citocinas inflamatórias, que podem levar à morte celular e agravar a inflamação da ulceração e, portanto, desempenham um papel importante na fisiopatologia da DP (81). Neste estudo, a ativação microglial induzida por lesão por MPTP no SNC foi impedida pelo tratamento com ceftriaxona. Paralelamente, a degeneração dopaminérgica induzida por MPTP no SNC e no estriado também foi abolida pelo tratamento com ceftriaxona. Este resultado fornece suporte para uma correlação entre a ativação microglial e a neurodegeneração, conforme sugerido anteriormente (82). O hipocampo está envolvido em muitos processos, como memória de trabalho, memória de longo prazo, recuperação de memória, memória declarativa e navegação espacial. A neurodegeneração induzida por glutamato e excitotoxicidade no hipocampo pode ser responsável pelo comprometimento da memória observado em modelos animais neurodegenerativos. A injeção intraperitoneal de ceftriaxona (200 mg/ kg/dia por 7 ou 14 dias) aumenta a expressão de GLT 1 e melhora o comprometimento da memória induzida por hipóxia e a perda de células no hipocampo, indicando redução da excitotoxicidade induzida pelo glutamato no hipocampo (83). A área CA1 do hipocampo é rica em sinapses glutamatérgicas e é particularmente vulnerável a danos excitotóxicos. As áreas cerebrais adjacentes ao hipocampo também estão envolvidas no reconhecimento de objetos, enquanto os neurónios CA1 do hipocampo desempenham um papel crucial na consolidação e recuperação da memória. Assim, o dano excitotóxico a esses neurónios poderia contribuir para os prejuízos da memória de trabalho e do reconhecimento observados na DP. Assim, é possível concluir que a administração subcrónica da ceftriaxona inibe os déficits na memória de trabalho e no reconhecimento de objetos e suprime parcialmente a neuro-inflamação e a neurodegeneração no sistema dopaminérgico e na área CA1 do hipocampo. Deste modo, a ceftriaxona é uma ferramenta farmacológica promissora para o desenvolvimento de novos tratamentos para a DP. (76)

Também a doxiciclina ingerida por via oral ou por via subcutânea protege os neurónios dopaminérgicos e as suas fibras e terminais correspondentes dos efeitos tóxicos do 6-OHDA in vivo. Num estudo realizado por Burggraf D. et al., a integridade nigrostriatal foi avaliada 25 dias após a administração de 6-OHDA, existindo fortes evidências de que a doxiciclina preveniu a morte de neurónios dopaminérgicos. Este estudo revelou que a doxiciclina ingerida por via oral mitiga a expressão de células microgliais nos animais normais. A microinjeção de 6-OHDA causou um aumento significativo na imunorreatividade microglial, que foi antagonizado pela administração crónica de doxiciclina. Foi sugerido que a doxiciclina pode fornecer neuroproteção para a doença de Parkinson, suprimindo a indução de metaloproteinases por meio de mecanismos anti-apoptóticos e anti-inflamatórios. Além disso, como o óxido nítrico serve como mensageiro intracelular para os recetores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato (NMDA), a inibição da sua síntese pode explicar em parte os efeitos da doxiciclina. (84)

A minociclina também é conhecida por fornecer neuroproteção contra a toxicidade induzida por 6-OHDA, glutamato, MPTP ou LPS in vitro. O efeito neuroprotetor da minociclina demonstrou

ser mediado pela inibição da ativação microglial, uma propriedade anti-inflamatória completamente distinta de sua ação antimicrobiana. (85)

## 1.7 Conclusão

Ao longo desta dissertação de mestrado, foi possível demonstrar a relação existente entre a doença de Parkinson e as doenças inflamatórias gastrointestinais e aprofundar de que forma os fármacos usados nos distúrbios inflamatórios intestinais podem ser um contributo para impedir a progressão desta doença neurológica.

Na DP, sabe-se que os agregados de alfa-sinucleína estão presentes no intestino alguns anos antes do início dos sintomas motores.

Neste sentido, os medicamentos 5-ASA são o tratamento de primeira linha na colite ulcerosa. O seu mecanismo de ação inclui: atividade anti-inflamatória ou inibição da síntese local de prostaglandinas e leucotrienos; redução na produção de óxido nítrico e IL-6 e um efeito antiapoptótico, diminuindo a fosforilação pelas proteínas cinases; e ação na microbiota, produzindo mudanças qualitativas e quantitativas na sua composição. As vantagens da medicação 5-ASA incluem o seu custo relativamente baixo e falta de absorção, o que permite que se mantenham no intestino, atuando a este nível. (49)

Assim, também os fármacos anti-TNF são responsáveis por diminuir a neuroinflamação uma vez que apesar de serem moléculas grandes, o facto de a barreira hematoencefálica poder estar comprometida em doentes com DII, permite a eficácia da sua atuação. (51)

Também os corticosteroides, demonstraram ter efeitos positivos, nomeadamente a hidrocortisona que é considerada um potencial agente preventivo da DP uma vez que aumenta a expressão da parkina, conferindo resistência ao estresse celular na DP. (53)

Os agentes imunossuppressores, como a CsA demonstraram ser capazes de reduzir a lesão induzida por 6-OHDA nos neurónios dopaminérgicos nigroestriatais, evidenciando a capacidade de inibir a degeneração e/ou promover a regeneração de neurónios dopaminérgicos. (54) Outros mecanismos associados à CsA e ao seu papel na DP são a inibição da atividade da calcineurina (55), a supressão da citotoxicidade microglial (60) e a redução do stress oxidativo neurológico. (61)

Neste contexto, os antibióticos assumiram ter um papel importante nas DII e conseqüentemente na DP uma vez que são responsáveis por alterar a flora intestinal, diminuindo os marcadores inflamatórios, manipulando desta forma a microbiota intestinal para alterar a progressão da DP. (73)

Em suma, apesar de todas as evidências encontradas, considero que sejam necessários mais estudos sobre o tema desta dissertação, visto tratar-se de um assunto de interesse para a

comunidade científica, uma vez que tanto a DP como as DII são doenças bastante limitantes e que afetam consideravelmente a qualidade de vida dos doentes e, não obstante, porque a área da farmacologia está sempre em constante inovação.

## 1.8 Referências Bibliográficas

1. Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegener Dis Manag.* 2017;7(6):365-76.
2. Steidl EMdS, Ziegler JR, Ferreira FV. DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. *Disc Scientia.* 2007;v. 8(ISSN 2177-3355):p. 115-29.
3. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed).* 2014;6:65-74.
4. Campos-Acuna J, Elgueta D, Pacheco R. T-Cell-Driven Inflammation as a Mediator of the Gut-Brain Axis Involved in Parkinson's Disease. *Front Immunol.* 2019;10:239.
5. Brudek T. Inflammatory Bowel Diseases and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(s2):S331-s44.
6. Houser MC, Chang J, Factor SA, Molho ES, Zabetian CP, Hill-Burns EM, et al. Stool Immune Profiles Evince Gastrointestinal Inflammation in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2018;33(5):793-804.
7. Silva BV. Diagnóstico da doença de Parkinson por meio das técnicas de imagem. 2017.
8. Anselmi L, Toti L, Bove C, Hampton J, Travagli RA. A Nigro-Vagal Pathway Controls Gastric Motility and Is Affected in a Rat Model of Parkinsonism. *Gastroenterology.* 2017;153(6):1581-93.
9. Massano J. Doença de Parkinson, Atualização Clínica. *Acta Médica Portuguesa;* 2011. p. 827-34.
10. Rita Perfeito ACR. Papel da alfa-sinucleína e da disfunção mitocondrial associada à doença de Parkinson. 2011.
11. Villar-Pique A, Lopes da Fonseca T, Outeiro TF. Structure, function and toxicity of alpha-synuclein: the Bermuda triangle in synucleinopathies. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 1:240-55.
12. Ottolini D, Cali T, Szabo I, Brini M. Alpha-synuclein at the intracellular and the extracellular side: functional and dysfunctional implications. *Biol Chem.* 2017;398(1):77-100.
13. Vivekanantham S, Shah S, Dewji R, Dewji A, Khatri C, Ologunde R. Neuroinflammation in Parkinson's disease: role in neurodegeneration and tissue repair. *Int J Neurosci.* 2015;125(10):717-25.
14. Adiel Alves de Sousa SAB, Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho. Neuroinflamação na doença de Parkinson. 2016.
15. Ho MS. Microglia in Parkinson's Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1175:335-53.
16. Tiwari PC, Pal R. The potential role of neuroinflammation and transcription factors in Parkinson disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(1):71-80.
17. Machado M. AGONISTA DO PPAR- $\gamma$  REDUZ A ATIVAÇÃO MICROGLIAL E A EXPRESSÃO DO NF- $\kappa$ B NA SUBSTÂNCIA NEGRA APÓS A INFUSÃO DA 6-HIDROXIDOPAMINA COMO MODELO DE DOENÇA DE PARKINSON.
18. RODRIGUES, FRANCISCO ADELVANE DE PAULO ; Medeiros, Pedro Henrique Quintela Soares de ; Prata, Mara de Maoura Gondim ; Lima, Aldo Ângelo Moreira . *Fisiologia da Barreira Epitelial Intestinal. Sistema Digestório: Integração Básico-Clinica.* 1ed.: Editora Edgard Blücher, 2016, v. , p. 441-478.

19. Schwartz A, Spiegel J, Dillmann U, Grundmann D, Burmann J, Fassbender K, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;50:104-7.
20. Clairembault T, Leclair-Visonneau L, Coron E, Bourreille A, Le Dily S, Vavasseur F, et al. Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2015;3:12.
21. Gassler N, Rohr C, Schneider A, Kartenbeck J, Bach A, Obermuller N, et al. Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281(1):G216-28.
22. Bialecka M, Kurzawski M, Klodowska-Duda G, Opala G, Juzwiak S, Kurzawski G, et al. CARD15 variants in patients with sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Res.* 2007;57(3):473-6.
23. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008;40(8):955-62.
24. Dutta SK, Verma S, Jain V, Surapaneni BK, Vinayek R, Phillips L, et al. Parkinson's Disease: The Emerging Role of Gut Dysbiosis, Antibiotics, Probiotics, and Fecal Microbiota Transplantation. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(3):363-76.
25. Mukherjee A, Biswas A, Das SK. Gut dysfunction in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(25):5742-52.
26. Marietta E, Horwath I, Taneja V. Microbiome, Immunomodulation, and the Neuronal System. *Neurotherapeutics.* 2018;15(1):23-30.
27. Chiang HL, Lin CH. Altered Gut Microbiome and Intestinal Pathology in Parkinson's Disease. *J Mov Disord.* 2019;12(2):67-83.
28. Santos SF, de Oliveira HL, Yamada ES, Neves BC, Pereira A, Jr. The Gut and Parkinson's Disease-A Bidirectional Pathway. *Front Neurol.* 2019;10:574.
29. Freire AC, Podczeczek F, Sousa J, Veiga F. Liberação específica de fármacos para administração no cólon por via oral. I - O cólon como local de liberação de fármacos. São Paulo: Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas; 2006.
30. MRSNY, R. J., Drug absorption in the colon: a critical review. In: FRIEND, D. R. ed. *Oral-colon specific drug delivery*, London: CRC Press, 1992a. p. 45-84.
31. RILEY, S.A. Influence of Disease on Colonic Drug Absorption. In: BIECK, P. R., (Ed.). *Colonic drug absorption and metabolism*, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, New York: Marcel-Dekker, v. 60, 1993. p. 177-195.
32. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. *Anatomy & Physiology.* 6th ed 2003.
33. Kujawska M, Jodynis-Liebert J. What is the Evidence That Parkinson's Disease is a Prion Disorder, Which Originates in the Gut? *Int J Mol Sci.* 2018;19(11).
34. Nair AT, Ramachandran V, Joghee NM, Antony S, Ramalingam G. Gut Microbiota Dysfunction as Reliable Non-invasive Early Diagnostic Biomarkers in the Pathophysiology of Parkinson's Disease: A Critical Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(1):30-42.
35. Cotter J. Doença Inflamatória Intestinal - realidade atual. *Jornal Médico;* 2016.
36. CHRISTOPHER WHITE AT, RISHI GOEL. Recommended drug therapies for inflammatory bowel disease. 2018.

37. Aaron E. Walfish M, Mount Sinai Medical Center, Rafael Antonio Ching Companioni M, Icahn School of Medicine, Elmhurst Hospital Center. Medicamentos para doença intestinal inflamatória Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde: MSD; 2017 [Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/doen%C3%A7a-inflamat%C3%B3ria-intestinal-dii/medicamentos-para-doen%C3%A7a-intestinal-inflamat%C3%B3ria>].
38. INFARMED. Asacol® Supositórios (mesalazina). INFARMED; 2005.
39. Gastreenterologia SPd. Terapêutica Farmacológica da Colite Ulcerosa. 2009.
40. Gastreenterologia SPd. Terapêutica Farmacológica da Doença de Crohn - Normas de Orientação Clínica. 2007.
41. INFARMED. Hidrocortisona Color. hidrocortisona. 2018.
42. INFARMED. Imuran. Azatioprina. 2018.
43. INFARMED. Azafalk. 2018.
44. INFARMED. Fauldexato. Metotrexato. 2018.
45. INFARMED. Ciclosporina Teva. Ciclosporina. 2018.
46. INFARMED. Tacrolimus Accord. Tacrolimus. 2012.
47. INFARMED. Boletim de Farmacovigilância. Medicamentos Biológicos. 2019. p. 5.
48. Terapêutica Biológica da Doença Inflamatória do Intestino do Adulto, 068/2011 de 30/12/2011 (2011).
49. Pinel Rios J, Madrid Navarro CJ, Perez Navarro MJ, Cabello Tapia MJ, Pina Vera MJ, Campos Arillo V, et al. Association of Parkinson's disease and treatment with aminosalicylates in inflammatory bowel disease: a cross-sectional study in a Spain drug dispensation records. *BMJ Open*. 2019;9(6):e025574.
50. Villumsen M, Aznar S, Pakkenberg B, Jess T, Brudek T. Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: a Danish nationwide cohort study 1977-2014. *Gut*. 2019;68(1):18-24.
51. Peter I, Dubinsky M, Bressman S, Park A, Lu C, Chen N, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Incidence of Parkinson Disease Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Neurol*. 2018;75(8):939-46.
52. Teixeira DdCeC. Genes envolvidos na determinação de Parkinson. 2016
53. Ham S, Lee YI, Jo M, Kim H, Kang H, Jo A, et al. Hydrocortisone-induced parkin prevents dopaminergic cell death via CREB pathway in Parkinson's disease model. *Sci Rep*. 2017;7(1):525.
54. Kitamura Y, Itano Y, Kubo T, Nomura Y. Suppressive effect of FK-506, a novel immunosuppressant, against MPTP-induced dopamine depletion in the striatum of young C57BL/6 mice. *J Neuroimmunol*. 1994;50(2):221-4.
55. Goto S, Matsukado Y, Mihara Y, Inoue N, Miyamoto E. The distribution of calcineurin in rat brain by light and electron microscopic immunohistochemistry and enzyme-immunoassay. *Brain Res*. 1986;397(1):161-72.

56. Steiner JP, Dawson TM, Fotuhi M, Glatt CE, Snowman AM, Cohen N, et al. High brain densities of the immunophilin FKBP colocalized with calcineurin. *Nature*. 1992;358(6387):584-7.
57. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*. 1988;38(8):1285-91.
58. Ogawa N, Tanaka K, Kondo Y, Asanuma M, Mizukawa K, Mori A. The preventive effect of cyclosporin A, an immunosuppressant, on the late onset reduction of muscarinic acetylcholine receptors in gerbil hippocampus after transient forebrain ischemia. *Neurosci Lett*. 1993;152(1-2):173-6.
59. Kondo Y, Ogawa N, Asanuma M, Nishibayashi S, Iwata E, Mori A. Cyclosporin A prevents ischemia-induced reduction of muscarinic acetylcholine receptors with suppression of microglial activation in gerbil hippocampus. *Neurosci Res*. 1995;22(1):123-7.
60. Matsuura K, Kabuto H, Makino H, Ogawa N. Cyclosporin A attenuates degeneration of dopaminergic neurons induced by 6-hydroxydopamine in the mouse brain. *Brain Res*. 1996;733(1):101-4.
61. Takeuchi Y, Sawada T, Blunt S, Jenner P, Marsden CD. Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nigrostriatal pathway on striatal serotonin innervation in adult rats. *Brain Res*. 1991;562(2):301-5.
62. Gerlach M, Riederer P, Przuntek H, Youdim MB. MPTP mechanisms of neurotoxicity and their implications for Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol*. 1991;208(4):273-86.
63. Cohen G, Heikkila RE, Dembiec D, Sang D, Teitel S, Brossi A. Pharmacologic activity of stereoisomers of 1-substituted 6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines: inhibition of 3H-dopamine accumulation by rat brain slices and lipolytic activity with isolated mouse fat cells. *Eur J Pharmacol*. 1974;29(2):292-7.
64. Crompton M, Costi A, Hayat L. Evidence for the presence of a reversible Ca<sup>2+</sup>-dependent pore activated by oxidative stress in heart mitochondria. *Biochem J*. 1987;245(3):915-8.
65. Nicolli A, Basso E, Petronilli V, Wenger RM, Bernardi P. Interactions of cyclophilin with the mitochondrial inner membrane and regulation of the permeability transition pore, and cyclosporin A-sensitive channel. *J Biol Chem*. 1996;271(4):2185-92.
66. Broekemeier KM, Carpenter-Deyo L, Reed DJ, Pfeiffer DR. Cyclosporin A protects hepatocytes subjected to high Ca<sup>2+</sup> and oxidative stress. *FEBS Lett*. 1992;304(2-3):192-4.
67. Di Monte D, Jewell SA, Ekstrom G, Sandy MS, Smith MT. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and 1-methyl-4-phenylpyridine (MPP<sup>+</sup>) cause rapid ATP depletion in isolated hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1986;137(1):310-5.
68. Reichman N, Porteous CM, Murphy MP. Cyclosporin A blocks 6-hydroxydopamine-induced efflux of Ca<sup>2+</sup> from mitochondria without inactivating the mitochondrial inner-membrane pore. *Biochem J*. 1994;297 ( Pt 1):151-5.
69. Guo S, Al-Sadi R, Said HM, Ma TY. Lipopolysaccharide causes an increase in intestinal tight junction permeability in vitro and in vivo by inducing enterocyte membrane expression and localization of TLR-4 and CD14. *Am J Pathol*. 2013;182(2):375-87.
70. Pan W, Kastin AJ. TNF $\alpha$  transport across the blood-brain barrier is abolished in receptor knockout mice. *Exp Neurol*. 2002;174(2):193-200.

71. Mogi M, Harada M, Riederer P, Narabayashi H, Fujita K, Nagatsu T. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett.* 1994;165(1-2):208-10.
72. Meredith GE, Rademacher DJ. MPTP mouse models of Parkinson's disease: an update. *J Parkinsons Dis.* 2011;1(1):19-33.
73. Koutzoumis DN, Vergara M, Pino J, Buddendorff J, Khoshbouei H, Mandel RJ, et al. Alterations of the gut microbiota with antibiotics protects dopamine neuron loss and improve motor deficits in a pharmacological rodent model of Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2020;325:113159.
74. Haas SJ, Zhou X, Machado V, Wree A, Krieglstein K, Spittau B. Expression of Tgfbeta1 and Inflammatory Markers in the 6-hydroxydopamine Mouse Model of Parkinson's Disease. *Front Mol Neurosci.* 2016;9:7.
75. Harms AS, Barnum CJ, Ruhn KA, Varghese S, Trevino I, Blesch A, et al. Delayed dominant-negative TNF gene therapy halts progressive loss of nigral dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. *Mol Ther.* 2011;19(1):46-52.
76. Ho SC, Hsu CC, Pawlak CR, Tikhonova MA, Lai TJ, Amstislavskaya TG, et al. Effects of ceftriaxone on the behavioral and neuronal changes in an MPTP-induced Parkinson's disease rat model. *Behav Brain Res.* 2014;268:177-84.
77. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(2):161-7.
78. Ebert S, Goos M, Rollwagen L, Baake D, Zech WD, Esselmann H, et al. Recurrent systemic infections with *Streptococcus pneumoniae* do not aggravate the course of experimental neurodegenerative diseases. *J Neurosci Res.* 2010;88(5):1124-36.
79. Nau R, Prange HW, Muth P, Mahr G, Menck S, Kolenda H, et al. Passage of cefotaxime and ceftriaxone into cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(7):1518-24.
80. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE, et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature.* 2005;433(7021):73-7.
81. Yasuda Y, Shimoda T, Uno K, Tateishi N, Furuya S, Yagi K, et al. The effects of MPTP on the activation of microglia/astrocytes and cytokine/chemokine levels in different mice strains. *J Neuroimmunol.* 2008;204(1-2):43-51.
82. Gelders G, Baekelandt V, Van der Perren A. Linking Neuroinflammation and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *J Immunol Res.* 2018;2018:4784268.
83. Hota SK, Barhwal K, Ray K, Singh SB, Ilavazhagan G. Ceftriaxone rescues hippocampal neurons from excitotoxicity and enhances memory retrieval in chronic hypobaric hypoxia. *Neurobiol Learn Mem.* 2008;89(4):522-32.
84. Burggraf D, Trinkl A, Dichgans M, Hamann GF. Doxycycline inhibits MMPs via modulation of plasminogen activators in focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis.* 2007;25(3):506-13.
85. Lee SM, Yune TY, Kim SJ, Kim YC, Oh YJ, Markelonis GJ, et al. Minocycline inhibits apoptotic cell death via attenuation of TNF-alpha expression following iNOS/NO induction by lipopolysaccharide in neuron/glia co-cultures. *J Neurochem.* 2004;91(3):568-78.

# **Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Hospitalar**

## **– Serviços Farmacêuticos da ULSCB, EPE**

### **2.1 Introdução**

Segundo o Manual de Farmácia Hospitalar, os Serviços Farmacêuticos Hospitalares são o serviço que, nos hospitais, assegura a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integra as equipas de cuidados de saúde e promove ações de investigação científica e de ensino. (1)

A componente de estágio relativa a farmácia hospitalar, foi desenvolvida nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), Entidade Pública Empresarial (EPE), no período entre 3 de fevereiro e 9 de março, tendo sido interrompido devido à pandemia de Covid-19. Este estágio teve a orientação da Dra. Sandra Queimado, responsável pela direção dos serviços farmacêuticos.

Agradeço a toda a equipa dos serviços farmacêuticos da ULSCB a partilha de conhecimentos e toda a disponibilidade prestada. Nunca vou esquecer o carinho com que me acolheram, tendo contribuído para que a minha primeira experiência no mundo profissional fosse muito positiva.

#### **2.1.1 Constituição e Distribuição Geográfica da ULSCB**

A ULSCB é constituída por onze intervenientes principais:

- um hospital
- dez unidades de cuidados de saúde personalizados (UCSP): UCSP de S. Miguel, UCSP de S.Tiago, UCSP de Alcains, UCSP de Idanha-a-Nova, UCSP de Vila Velha de Ródão, UCSP de Penamacor, UCSP de Proença-a-Nova, UCSP da Sertã, UCSP de Vila de Rei, UCSP de Oleiros.

É importante referir que o hospital integrante da ULS é o principal interveniente deste sistema de gestão integrada de saúde, sendo o espaço onde se encontram sediados os SFH, o que permite uma gestão mais coesa de todos os recursos disponíveis.

Ao longo do estágio, tive ainda a oportunidade de participar na organização dos armazéns avançados (AA) do centro de saúde de S.Miguel, de acordo com a nomenclatura LASA que tem como objetivo diminuir a ocorrência de erros promovidos pela coexistência espacial de medicamentos com fonética, ortografia ou apresentação semelhantes.

É da responsabilidade dos SFH, gerir e garantir a excelência inerente à medicação de toda a ULS, sendo alguns dispositivos médicos uma das valências igualmente abrangidas por estes.

Assim sendo, verifica-se uma aquisição centralizada dos produtos de saúde (medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos), momento após o qual se procede à divisão e distribuição da parcela correspondente a cada organismo integrante da ULS.

## **2.2 Serviços Farmacêuticos Hospitalares – Organização Física**

Relativamente à organização dos SF, existem 12 espaços principais: o gabinete da direção, sala de ensaios clínicos, arquivo/biblioteca, sala de preparação da medicação, armazém central e zona de receção das encomendas, armazém de desinfetantes e antissépticos, sala de preparação de citotóxicos, sala de preparação de estéreis (inativa), sala de reembalamento, sala de preparação de manipulados, sala de ambulatório e sala das Farmacêuticas. Os SF possuem ainda uma copa e instalações sanitárias. Nestes espaços ocorrem diversas atividades desenvolvidas quer pelos farmacêuticos quer pelos técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDTs) e pelos assistentes operacionais, tais como:

- Gabinete da Direção – local onde a Dra. Sandra Queimado, diretora dos SF, desenvolve a grande maioria das suas atividades, principalmente ligadas à gestão, aos processos burocráticos e administrativos e onde reúne habitualmente com outros profissionais;
- Sala de ensaios clínicos – neste espaço são armazenados todos os medicamentos que se encontram em fase de ensaios clínicos, bem como toda a informação relativa a esses mesmos ensaios;
- Arquivo/biblioteca – espaço onde se encontram diversas fontes de informação úteis para o desenvolvimento das várias atividades dos profissionais de saúde;
- Sala de preparação da medicação – neste espaço ocorrem principalmente as atividades relacionadas com a distribuição da medicação, nas suas várias vertentes. É neste espaço que se encontra a medicação individualizada destinada à distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) e onde é realizada a sua distribuição pelos módulos que depois são levados para os serviços, onde as farmacêuticas validam essa mesma distribuição e onde são atendidos os pedidos realizados por outros profissionais de saúde de forma pontual.
- Armazém central e zona de receção das encomendas – estes dois espaços são contíguos e constituem o local onde são armazenados todos os medicamentos e produtos de saúde.
- Armazém de desinfetantes e antissépticos – destinado ao armazenamento deste tipo de produtos de forma separada dos medicamentos.

- Sala de preparação dos citotóxicos – este espaço encontra-se dividido em três, garantindo que existem as áreas adequadas à preparação dos operadores e à manipulação dos medicamentos.
- Sala de preparação de estéreis – local destinado à produção de medicamentos manipulados estéreis, atualmente não se encontra em funcionamento, aguardando intervenção para que possa passar a ser utilizada.
- Sala de reembalamento – local onde se encontra o equipamento para reembalamento individualizado de formas orais sólidas e onde são preparados de forma individual outros medicamentos.
- Sala de preparação de manipulados – neste espaço encontra-se o material, matérias primas e equipamentos utilizados na preparação de medicamentos manipulados não estéreis.
- Sala de ambulatório – espaço destinado à cedência de medicação em regime de ambulatório em vigor na legislação. Desde setembro que este espaço passou a ser uma sala fechada, semelhante a um gabinete médico, para que o utente possa ter mais privacidade, promovendo o esclarecimento de dúvidas e a adesão à terapêutica.
- Sala das Farmacêuticas – neste local as farmacêuticas realizam a validação das prescrições com vista à deteção de potenciais problemas, existindo também várias estantes com material de apoio e o cofre para armazenamento dos estupefacientes.

Os SFH da ULSCB podem ainda ser divididos de acordo com uma componente funcional:

- Seleção e Aquisição;
- Receção;
- Armazenamento;
- Preparação e Controlo;
- Farmacotecnia;
- Distribuição;
- Documentação Informativa;
- Acompanhamento Clínico – Farmácia Clínica e Farmacovigilância.

Os SF devem cumprir todas as recomendações emanadas pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) e Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), no que

concerne às políticas de utilização racional e segura da medicação e dispositivos médicos. A direção deve ainda zelar pela estabilidade financeira da ULS e promover a veiculação de conhecimento, nomeadamente através da autorização de realização de estágios observacionais, profissionais ou curriculares. (1, 2)

## **2.3 Recursos Humanos**

No que diz respeito aos recursos humanos, os SF são compostos por nove farmacêuticas, cinco técnicos de farmácia e quatro assistentes operacionais.

Todos os profissionais estão capacitados para exercerem trabalho em todas as áreas que seja necessário, no entanto com vista à diminuição dos erros, cada profissional encontra-se vinculado a uma secção específica.

No que ao quadro farmacêutico diz respeito, considero pertinente referir o facto de cada uma destas profissionais ser responsável por um/dois serviço(s) do Hospital Amato Lusitano. Devo ainda referir que o regime de prevenção – garantia de preparação e cedência dos produtos farmacêuticos e certos dispositivos médicos durante o período noturno – apresenta uma cadência de rotatividade pelas Farmacêuticas integrantes dos recursos humanos.

Quanto à atuação dos TSDTs, estes asseguram a preparação da medicação segundo os diferentes regimes de distribuição, processos de armazenamento, monitorização e reposição de *stocks*, prestando auxílio ao quadro farmacêutico, sempre que solicitado.

Os Auxiliares asseguram a harmonia, limpeza e organização de todo o espaço de trabalho, executando uma vasta gama de funções de natureza organizacional.

Verifica-se uma forte relação de cooperação entre a equipa e também com outros profissionais de saúde, tendo sempre o bem-estar do doente como foco.

Todos se empenharam para que me sentisse integrada, facto que nunca esquecerei e que contribuiu para que a minha primeira experiência no mundo profissional fosse tão positiva.

## **2.4 Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos**

### **2.4.1 Aprovisionamento**

A aquisição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos envolve algumas particularidades burocráticas relacionadas com aspetos legais e financeiros. Todos os procedimentos de aquisição devem ter como objetivo principal a farmacoterapia mais eficaz, ao custo mais reduzido, sendo a segurança, eficácia e tolerabilidade os pontos chave. Nem sempre o medicamento mais barato é o mais adequado, tem de se fazer uma análise custo-eficácia.

Neste sentido, a aquisição de medicamentos e dispositivos médicos pela ULSCB é feita através de uma relação colaborativa entre a direção dos SF e o Serviço de Aprovisionamento (SA), sendo

este responsável pela avaliação de todos os pedidos e aquisição dos bens pretendidos, após autorização por parte dos SF.

A seleção dos medicamentos existentes nos SF deve ter em atenção as moléculas presentes no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) bem como as necessidades dos doentes. (1)

Sempre que seja necessária a utilização de medicamentos que não estejam presentes no FHNM, deve ser realizada uma adenda ao Formulário que deve ser aprovada em Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). Estes medicamentos devem ser avaliados pela CFT em termos de impacto na qualidade de vida dos doentes e em critérios farmacoeconómicos.(1, 3)

### **2.4.2 Aquisição**

No que concerne à aquisição de produtos pela ULSCB, a premissa de gestão integrada e balanceada dos recursos financeiros apresenta-se como um imperativo, motivo pelo qual a articulação entre os SF e o SA é essencial. Tal como referido anteriormente, todos os *stocks* de produtos são controlados informaticamente, o que permite uma monitorização constante e em tempo real dos consumos da ULS, não obstante a confirmação física levada a cabo por uma das Farmacêuticas. Note-se que cada produto apresenta, pré-definido, um *stock* mínimo que deve figurar nas instalações, valor abaixo do qual (ponto de encomenda) deve ser emitido um pedido de compra. A par da referida metodologia, o *software* informático utilizado traça ainda um gráfico de consumos mensais, a partir do qual é sugerida a aquisição de determinados produtos cujo consumo se tenha justificado no último mês.

Uma vez apresentada a listagem, mediante extração informática ou sugestão física pessoal, com todos os pedidos de compra referentes aos produtos a adquirir por parte do SFH, a mesma é meticolosamente revista pela direção dos mesmos, sendo que em caso de aprovação, estes são encaminhados para o SA. De seguida, verifica-se uma revisão de todos os pedidos, os quais se fazem sistematicamente acompanhar de uma justificação custo-benefício para o doente/instituição, sendo que apenas em caso de aprovação se verifica a emissão de uma nota formal de encomenda ao fornecedor, bem como um número de compromisso (cuja atribuição é da responsabilidade dos serviços de gestão financeira). Note-se que, consoante o montante implicado, a autorização final de aquisição pode ser emanada pelo Serviço de Aprovisionamento ou pelo Conselho de Administração (CA).

É importante ressaltar que todos os procedimentos de aquisição contemplam ainda um relatório anual de consumos, redigido pela direção dos SFH, o qual apresenta detalhadamente todos os produtos e respetivas quantidades utilizadas no ano transato, justificação estatística essa que fundamenta os pedidos de compra e linha de atuação para o novo ano. O documento em questão, é dirigido e analisado pelo CA, o qual deve aprovar o plano proposto para o novo ano.

### **2.4.2.1 Produtos Integrantes do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde**

Como membro integrante do setor público, a maioria dos processos de aquisição levados a cabo pela ULSCB, segue um protocolo centralizado e estabelecido pelo Ministério da Saúde, o qual tem como objetivo facilitar a aquisição de produtos pelos organismos públicos, promover a transparência e reduzir o tempo de espera para obtenção dos mesmos. Deste modo, verifica-se a existência de um catálogo de aquisição, sob a alçada da Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS) e emanado pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). De notar que o referido catálogo, apresenta os fornecedores com a melhor relação custo-benefício para cada produto pretendido, devendo a aquisição desse mesmo item ser celebrada junto do fornecedor sugerido pelo Ministério. (4)

### **2.4.2.2 Produtos Não Integrantes do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde**

Numa situação em que as necessidades de aquisição contemplem produtos externos ao catálogo referido anteriormente, a direção dos SF pode adotar duas estratégias igualmente válidas: concursos públicos e ajuste direto.

No que diz respeito aos concursos públicos, estes envolvem caracteristicamente valores monetários de aquisição algo elevados, o que justifica esta solicitação mais abrangente. A metodologia de ajuste direto, prevê a possibilidade de convite, por parte da ULS, a um ou mais fornecedores, devendo o número total ser genericamente diminuto, por forma a que estes possam apresentar a sua proposta direta, a qual é passível de ser negociada entre os dois intervenientes, nas mais diversas valências que caracterizam o processo de compra de produtos farmacêuticos ou dispositivos médicos.

### **2.4.2.3 Solicitação de Empréstimo a Organismos Públicos de Saúde**

Numa situação de falência de stock é comum recorrer a solicitações de empréstimo aos hospitais mais próximos. Este procedimento implica o envio de um pedido detalhado e devidamente justificado, via eletrónica, momento após o qual se procede ao registo correspondente e agendamento do processo de devolução do(s) produto(s).

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de participar neste processo para o medicamento cloreto de obidoxima, usado para intoxicações por organofosforados e que necessita de Autorização de Utilização Especial, que estava a ser solicitado pela Unidade Hospitalar Cova da Beira, tendo sido gentilmente cedido pela ULSCB.

### **2.4.2.4 Aquisição junto das Farmácias Comunitárias**

Podem ainda verificar-se aquisições de uma pequena quantidade de unidades, sendo estas as chamadas “compras à rua”, a fornecedores de urgência.

Em situações de falência de stock num cenário crítico é frequente recorrer-se a farmácias comunitárias de forma a suprimir as carências existentes.

Estes fornecedores podem ser também armazenistas e distribuidores grossistas. Desta forma é possível garantir a existência de toda a terapêutica necessária a todos os doentes da ULSCB de forma mais célere.

## **2.4.2.5 Cenários Especiais de Aquisição**

### **2.4.2.5.1 Medicamentos sujeitos a autorização de utilização excecional**

O INFARMED pode autorizar que sejam utilizados, em Portugal, medicamentos que careçam de autorizações, nomeadamente de introdução no mercado ou de importação paralela. Para que seja concedida uma AUE (Autorização de Utilização Excecional), o medicamento em causa deve cumprir uma das seguintes condições:

- Possuir justificação clínica, sendo considerado imprescindível para prevenção, diagnóstico ou tratamento de patologias;
- Ser necessário para responder à propagação de agentes patogénicos, toxinas, agentes químicos ou de radiação nuclear, capazes de causar efeitos nocivos;
- Em casos excecionais, através da aquisição para um doente específico. (5)

O pedido de AUE pode ser justificado, designadamente, pela inexistência, em Portugal, de AIM (Autorização de Introdução no Mercado) para o respetivo medicamento. Note-se ainda que o referido pedido decorre apenas em cenários onde não seja possível a substituição da abordagem farmacológica por medicamentos equivalentes ou em situações onde não exista uma alternativa legalmente aceite e aprovada.

Os pedidos de AUE são sistematicamente dirigidos à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), após autorização do CA, sendo da responsabilidade do diretor clínico do hospital assegurar a veracidade dos factos implicados no processo.

Na ULSCB, o processo de aquisição de medicamentos sujeitos a AUE iniciou-se com a elaboração de um mapa em que se registaram os medicamentos pretendidos e quais os preços e condições oferecidos por três empresas distribuidoras existentes na Europa. Posteriormente analisou-se o mesmo com vista à seleção da alternativa que revelava ser economicamente mais vantajosa. O procedimento continua depois, como descrito na Circular Informativa da entidade competente, com a apresentação ao INFARMED do pedido formal, compreendendo este passo a entrega do Impresso de uso obrigatório e da justificação clínica, caso se trate de um medicamento extrafarmacêutico, bem como de outros documentos descritos. É ainda necessário salientar que, em casos em que a realização do pedido se destine à sua utilização para um doente específico, a apresentação do pedido deve ser realizada através do portal SIATS (Sistema de

Informação para a Avaliação das Tecnologias da Saúde), enquanto que nos restantes casos, os pedidos são realizados diretamente por via e-mail.

#### **2.4.2.5.2 Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos**

Os medicamentos pertencentes à classe de estupefacientes e/ou psicotrópicos, encontram-se sujeitos a um circuito especial de aquisição, controlo e dispensa.

Existe uma listagem específica, publicada pelo INFARMED, onde se encontram todos os medicamentos pertencentes a esta classe.

No que concerne ao processo de aquisição propriamente dito, este decorre de forma muito semelhante aos demais produtos farmacêuticos, com a particularidade de obrigação dos pedidos serem sempre validados pelo diretor dos SF e de se fazerem acompanhar de um formulário de requisição – Anexo VII – como legalmente exigido pela Portaria n.º 981/98, de 8 de junho, o qual se assume como uma constante ao longo de todo o processo, devendo este ser devolvido aos SF no ato de entrega, devidamente rubricado pelo fornecedor.

Assume-se ainda como ponto de particular destaque, o facto de todo e qualquer medicamento estupefaciente dispensado pela farmácia hospitalar dever ser acompanhado por um documento constante na Portaria n.º 981/98, de 8 de junho – Anexo X. Neste documento, devem constar as assinaturas do Médico prescritor, do Farmacêutico responsável pela cedência, operador encarregue do trajeto do medicamento e profissional de saúde responsável pela administração.

#### **2.4.3 Receção e Conferência dos Produtos Adquiridos**

O processo de aquisição de novos medicamentos, dispositivos médicos e/ou produtos farmacêuticos termina com a sua receção nos SF. Na ULSCB este procedimento é desempenhado por um técnico superior de diagnóstico e terapêutica e um auxiliar. Após a conferência por parte do técnico, que deve verificar se a guia de remessa e/ou fatura que acompanha os produtos está de acordo com os produtos recebidos, e se corresponde, efetivamente, a uma nota de encomenda existente, estes documentos são levados até ao SA onde é dada entrada dos lotes e da encomenda no stock de produtos existentes nos SF. Importa ainda referir que a encomenda deve possuir um duplicado da guia de remessa, já que o original tem como destino o serviço de aprovisionamento e o duplicado deve regressar à empresa distribuidora. É feita uma verificação genérica de todas as características qualitativas e quantitativas da encomenda rececionada. São igualmente conferidas todas as especificações técnicas legalmente exigidas (correspondência com os requisitos mínimos constantes na Farmacopeia Portuguesa e/ou Europeia), sendo efetuado um registo de toda a documentação anexa a cada encomenda.

Após a examinação de todos os produtos, deve verificar-se se existem condições especiais de armazenamento, procedendo-se em conformidade.

É importante referir que:

- Todas as matérias primas destinadas à preparação de manipulados devem vir acompanhadas do respetivo boletim de análise de matérias primas e ficha de segurança. (5)
- Os medicamentos derivados do sangue e plasma, de forma a que sejam cumpridos os requisitos de qualidade, devem ser acompanhados do Certificado de Autorização de Utilização do Lote (CAUL), emitido pelo INFARMED.
- As encomendas de medicamentos estupefacientes, benzodiazepinas e psicotrópicos devem ser acompanhadas pelo anexo VII. (6, 7)

#### **2.4.4 Armazenamento**

A etapa de armazenamento assume-se como uma das mais importantes visto ser crucial para que as moléculas mantenham as suas características físico-químicas e consequentemente as propriedades farmacoterapêuticas.

Assim, podemos destacar a existência de condições genéricas, essenciais em todos os locais onde se procede ao armazenamento de medicamentos, dispositivos médicos e demais produtos farmacêuticos:

- Temperatura máxima de 25°C;
- Humidade inferior a 60%;
- Abrigo da luz solar direta.

Os SFH possuem um armazém amplo, o armazém central que possui 8 frigoríficos e 6 estantes, nos quais os medicamentos são organizados por ordem alfabética da denominação comum internacional (DCI) e por forma farmacêutica. Os primeiros produtos a expirar, em termos de prazo de validade, são os primeiros a ser dispensados, seguindo a metodologia britânica “*first expire-first out*”. Importa também referir que, por questões de logística e de melhor utilização do espaço, a última estante existente armazena antibióticos de grande volume, suplementos alimentares e medicamentos de utilização ao nível do planeamento familiar, como sejam contraceptivos orais e dispositivos intra-uterinos.

De notar ainda que todos os espaços onde existem armazenados medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos têm condições de humidade relativa e temperatura controladas em tempo real devido à existência do sistema *IT2 Wireless Calmetric®*. Este emite alertas sonoros em caso de irregularidades, sendo estes alertas recebidos em computadores e dispositivos móveis dos SF e do Serviço de Instalações e Equipamento (SIE).

Existe ainda uma sala com ligação ao exterior, situada lateralmente ao armazém central onde são armazenados os injetáveis de grande volume.

- Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos – estes medicamentos encontram -se armazenados num cofre com sistema de fecho duplo, presente na Sala das Farmacêuticas;
- Benzodiazepinas – estes medicamentos são armazenados num armário que se encontra na sala da distribuição, permanentemente fechados à chave, e ao qual apenas tem acesso os farmacêuticos;
- Hemoderivados – são mantidos num armário fechado e trancado que se encontra na sala de distribuição e ao qual apenas têm acesso os farmacêuticos;
- Medicamentos citotóxicos – os medicamentos que devem ser armazenados no frio, são mantidos num frigorífico existente na sala da distribuição, já os medicamentos que não necessitam destas condições de temperatura, são mantidos num armário fechado à chave, numa zona próxima da sala de preparação de citotóxicos;
- Inflamáveis e desinfetantes – este tipo de produtos encontra-se armazenado numa sala própria para o efeito. Nesta sala existe um detetor de fumos e um chuveiro, uma porta corta-fogo e total privação da luz solar;
- Matérias-primas – encontram-se em armários presentes na sala de preparação de medicamentos manipulados.
- Medicamentos utilizados em ensaios clínicos – encontram-se num armário presente na sala dos ensaios clínicos, e à qual apenas têm acesso as farmacêuticas responsáveis por este tipo de atividade;
- Medicamentos de dispensa em ambulatório – estes medicamentos encontram-se distribuídos em vários espaços. Na proximidade da sala de ambulatório encontra-se uma sala que contém frigoríficos, onde estão armazenadas, nomeadamente as epoletinas e existem dois armários onde se encontram os medicamentos dispensados em regime de ambulatório. Esta organização espacial permite tornar mais prática, célere e eficiente a dispensa de medicação.

## **2.5 Distribuição**

A distribuição de medicamentos é uma das etapas mais importantes para o sucesso das intervenções farmacológicas, sendo uma das funções do farmacêutico hospitalar.

Alguns dos principais objetivos da distribuição de medicamentos são a garantia do cumprimento da prescrição, a racionalização da distribuição, a diminuição dos erros relacionados com a medicação, garantindo ainda a administração correta do medicamento. (1)

Assim, o processo de distribuição inicia-se com a validação da medicação solicitada, sendo selecionado o método de distribuição mais adequado.

### **2.5.1 Distribuição Tradicional ou Clássica**

Esta metodologia, a qual se encontra na génese dos sistemas de distribuição hospitalar, visa munir os diferentes serviços clínicos de *stocks* mínimos de medicação e outros produtos farmacêuticos, os quais devem existir em cenários de urgência, por forma a socorrer prontamente os doentes. A listagem de medicação mínima é definida mediante uma articulação plena entre o Enfermeiro-chefe de cada serviço, respetivos Médicos e uma Farmacêutica.

Estão incluídos neste tipo de distribuição alguns medicamentos, injetáveis de grande volume, desinfetantes, detergentes e material de penso.

Na ULSCB existem dias em que devem ser pedidos, preferencialmente, determinados tipos de produtos. De acordo com esta calendarização, cada enfermeiro chefe do SC procede ao envio de pedidos para repor o stock, sendo estes depois validados pelos farmacêuticos e enviados para o serviço correspondente.

Este tipo de distribuição aplica-se aos produtos mais utilizados em cada serviço.

### **2.5.2 Reposição por stocks nivelados**

Neste tipo de distribuição, os medicamentos são repostos nos serviços clínicos à medida que ocorre a sua saída do sistema, sendo que existe um stock definido pelos SF em articulação com os médicos e enfermeiros de cada serviço. A reposição dos stocks é efetuada com uma periodicidade também definida. (1)

Na ULSCB este tipo de distribuição funciona principalmente através do sistema automatizado *Pyxis*®. Este sistema assemelha-se a armários e encontra-se em vários serviços: urgência geral, bloco operatório, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP) e Hospital de Dia de Hemodiálise. Os medicamentos que se encontram armazenados nos serviços são diferentes, visto que cada serviço apresenta uma lista das suas necessidades.

Estes armários estão ligados a um computador que se encontra na farmácia, permitindo saber o stock existente a qualquer momento.

O procedimento de reposição no sistema *Pyxis*® inicia-se nos SF onde é recolhida uma lista, por cada serviço que possua o equipamento, onde são indicados todos os medicamentos que existem nos mesmos, stock máximo desse medicamento e stock atual. A partir desta lista são registadas as unidades de cada medicamento que irão ser introduzidas, e é preparada a medicação para ser

levada até aos serviços. Já nos serviços, o técnico introduz os medicamentos no armário e corrige no computador associado a este o stock existente e qual a data de validade a expirar primeiro que está presente. Após a introdução, é gerada uma nova lista com os movimentos que foram efetuados.

O farmacêutico é responsável pela validação da medicação existente nos equipamentos, antes desta seguir para os serviços e pela validação do relatório onde se encontram os movimentos.

### **2.5.3 Distribuição Personalizada**

Este tipo de distribuição verifica-se com baixa frequência.

Na distribuição personalizada a medicação é dispensada com a identificação do doente a quem se destina. Para este tipo de dispensa ser realizado, o médico deve enviar um documento com a identificação do doente e a justificação para utilização do medicamento. Só posteriormente é realizada a dispensa.

### **2.5.4 Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU)**

A distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) é um sistema seguro e eficiente de distribuição que pretende diminuir os erros associados à medicação.

Assim, na ULSCB as prescrições destinadas ao tratamento dos doentes em internamento são realizadas online, sendo que depois são validadas nos SF.

No momento da validação, verificam-se os dados do doente e o diagnóstico, de forma a estar alerta para comorbilidades e histórico de alergias. No que diz respeito à medicação, é feita uma avaliação da substância ativa, indicação terapêutica e justificação clínica, adequação à patologia que levou ao internamento, contra-indicações, duração da terapêutica e possíveis duplicações, verificação das doses, frequência de administração, adequação da forma farmacêutica prescrita à via de administração e interações entre fármacos. Um aspeto importante que é sempre tido em conta é se os medicamentos prescritos cumprem os critérios de utilização aprovados pela CFT da instituição.

Após a validação das prescrições pelas farmacêuticas, os TSDT preparam a medicação, sendo que posteriormente as farmacêuticas vão conferir toda a medicação preparada. Aquando da conferência da medicação, verificam-se as quantidades de medicamentos colocadas dentro das gavetas, princípios ativos e se as dosagens estão de acordo com a prescrição médica.

A preparação da medicação faz-se com recurso ao sistema *Kardex*®, um equipamento semi-automático, tratando-se de um armário com gavetas onde se encontram os medicamentos, separados por forma farmacêutica e dose, sendo que quando solicitado o equipamento indica onde se encontra a medicação requisitada. Este facto permite tornar o processo mais célere e seguro.

A terapêutica farmacológica é preparada de forma diária, destinando-se às administrações existentes entre as 16h do dia em que é preparada até às 16h do dia seguinte. Na sexta-feira a medicação é preparada desde as 16h desse dia até às 16h de segunda-feira, de forma a cobrir as necessidades do fim de semana. Desta forma, existe um horário específico quer para a validação quer para a preparação da medicação. No entanto, existe um horário para a realização de alterações nas prescrições, sendo do conhecimento de todos os serviços. Trata-se do “Mapa de alteradas” que é recolhido para cada serviço após a validação por parte do farmacêutico.

No caso de se tratar de uma forma farmacêutica multidose, nomeadamente inaladores, soluções/suspensões orais, entre outros, estas apenas são enviadas no primeiro dia do tratamento.

Após a realização das alterações é feita a análise de algumas gavetas, de forma a diminuir os erros e aumentar a segurança. Deve ser feita a verificação de pelo menos 10% das camas de cada serviço.

As prescrições novas e alterações que sejam realizadas depois do envio dos carrinhos para os serviços clínicos, exigem uma requisição associada a um doente específico. Estas requisições são então validadas pelo farmacêutico, preparação pelo TSDT e por último, validação pelo farmacêutico de novo.

Durante o estágio, tive oportunidade de passar por todo este processo com muita regularidade, tendo oportunidade de participar no carregamento do Kardex®, preparação dos módulos de medicação e conferência da medicação, sempre sob supervisão.

### **2.5.5 Distribuição em Regime de Ambulatório**

A distribuição de medicação em regime de ambulatório prende-se com diversos fatores, entre os quais a necessidade de monitorização mais atenta dos fármacos instituídos, tanto por motivos de segurança e toxicidade como pelo encargo económico que representam para os SFH, o leque de patologias específicas a que se destinam e a impossibilidade de garantia, por parte das farmácias comunitárias, deste tipo de medicação.

As patologias e os tratamentos abrangidos por este regime encontram-se descritas em várias portarias, despachos e Decretos-Lei, nomeadamente artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática, juvenil poliarticular e a psoríase em placas; os doentes com insuficiência renal crónica ou transplantados renais, dos quais se distinguem ainda os doentes com necessidade de tratamento com epoetinas; os doentes cujo tratamento se destina à profilaxia da rejeição aguda de transplante renal alogénico; doentes com patologias do foro oncológico; doentes com hepatite C; patologias do foro gastroenterológico, como doença de Crohn; doentes submetidos a cirurgias em bloco ambulatório, entre outros. (8-16)

É importante referir que só é legalmente permitida a cedência de medicação para um mês, com a exceção das terapêuticas oncológicas, onde é autorizada a entrega da medicação destinada ao

tratamento completo ou a referente ao período compreendido até à próxima consulta médica. Note-se ainda que a medicação pós-cirúrgica só pode dispensada até um período máximo de sete dias. (15, 16)

Paralelamente à dispensa de medicação para a qual existe suporte legal, existe ainda dispensa de medicamentos que não figuram em qualquer instrumento legislativo. Esta circunstância verifica-se em casos em que os medicamentos são de uso exclusivo hospitalar ou em casos de carência sócio-económica devidamente fundamentados. Para que esta cedência possa ser realizada, cada caso particular é avaliado pelo Conselho de Administração da ULSCB, pela CFT e submetida a um parecer por parte dos SF. Posteriormente, e nos casos que sejam deferidos, o clínico que pretende prescrever o medicamento em causa é notificado, podendo a partir daí o doente solicitar a sua medicação. A título de exemplo das situações que são abrangidas por este caso, podem referir-se os doentes portadores de Hepatite B, osteoporose grave ou esclerose múltipla.

Na ULSCB, a farmácia de ambulatório tem um período de funcionamento das 9h às 16h, de segunda-feira a quinta-feira e das 9h às 14h nas sextas-feiras. Durante o meu período de estágio, tive oportunidade de estar cerca de duas semanas nesta área, onde realizei vários momentos de dispensa, sempre sob supervisão, tendo envolvido praticamente todas as situações descritas.

## **2.5.6 Circuitos especiais de distribuição**

### **2.5.6.1 Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos**

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) estão associados a particularidades e requisitos legais relacionados com a distribuição não só devido à sua atuação no sistema nervoso central que pode levar a dependência e abuso medicamentoso. Estes medicamentos estão também associados a comercialização em mercados paralelos, razão pela qual é necessária precaução. (6, 7, 17)

Sempre que se verifica uma prescrição por parte do médico de um MEP tem de ser preenchida obrigatoriamente, uma requisição sob formato do Anexo X, o qual deve conter informações referentes ao serviço requerente, medicamento solicitado, forma farmacêutica, dosagem, quantidade solicitada e assinatura do diretor do serviço. Depois de validada a requisição pela Farmacêutica encarregue desta função, esta é responsável por retirar a medicação do cofre correspondente (localizado na Sala das Farmacêuticas), a qual é colocada em sacos individualizados, sendo efetuado o respetivo registo no anexo X. De seguida, procede-se ao abatimento informático dos produtos, momento após o qual a medicação é entregue a um Auxiliar, o qual assina o respetivo Anexo (permanecendo um duplicado nos SF e seguindo o original com o transportador), por forma a que esta seja conduzida até ao serviço requerente. Uma vez chegada ao serviço, a medicação é administrada por um Enfermeiro, o qual preenche e assina o anexo em questão, momento após o qual este retorna aos SFH responsáveis pela dispensa. No que concerne à distribuição de MEP por *Pyxis*, esta só pode ser realizada pela

Farmacêutica responsável pelo circuito, sendo feito um controlo mensal da medicação retirada do referido equipamento.

Importa ainda referir que, de forma trimestral, os dados de consumos de MEP são reportados ao INFARMED.

### **2.5.6.2 Medicamentos hemoderivados**

Os medicamentos hemoderivados são obtidos a partir do plasma ou sangue humano e por esse motivo, o potencial de transmissão de doenças infecciosas é elevado, o que justifica as particularidades inerentes à sua distribuição. (5)

O Despacho nº 1051/2000, de 14 de setembro apresenta um modelo, constituído por 2 vias – Via Farmácia e Via Serviço - o qual é utilizado ao longo de todo o processo, iniciando-se com a solicitação da medicação por parte do serviço requerente, a qual envolve a identificação clara do doente, duração do tratamento, medicamento pretendido, dosagem e identificação do médico responsável e do serviço (mediante preenchimento dos quadros A e B). A validação do referido modelo é efetuada pela Farmacêutica responsável, a qual preenche o quadro C e prepara a medicação solicitada, dando saída informática da mesma, sendo ainda responsável pela elaboração e aplicação dos rótulos correspondentes em cada embalagem dispensada, os quais indicam claramente todos os dados do doente a quem se destina a medicação. A Via Farmácia permanece nos SFH da ULSCB, enquanto que a Via Serviço é encaminhada, juntamente com a medicação para o serviço requerente, sendo este responsável pelo seu arquivo.

Importa referir que, no momento de dispensa dos medicamentos, todas as unidades são etiquetadas com os dados do doente a que se destinam, já que por cada documento preenchido apenas é cedida medicação para um único doente.

Durante o estágio, tive oportunidade de participar no procedimento de dispensa a vários serviços, não só na recolha dos dados dos vários medicamentos, destinados ao preenchimento da Via Farmácia, como também na colocação dos rótulos de identificação do doente em cada embalagem de medicamento e na conferência dos dados da Via Serviço.

### **2.5.6.3 Medicamentos citotóxicos**

A distribuição de medicamentos citotóxicos inicia-se com a respetiva requisição, a qual é validada pela Farmacêutica responsável. De seguida, verifica-se a impressão da Ficha de Preparação, a par da elaboração do respetivo rótulo, o qual é impresso em triplicado: um deles será colocado na preparação, outro no saco opaco onde a preparação será transportada, e o terceiro é colado na ficha de preparação. Todos estes passos são alvo de verificações e validações por parte de um farmacêutico, que confronta todos os rótulos entre si para garantir que não existem trocas de medicamentos ou erros no processo de distribuição até à chegada ao doente.

Depois de preparada a medicação, um auxiliar é responsável por transportar os sacos onde se encontram as preparações, dentro de uma caixa de plástico fechada, até à unidade de administração de citotóxicos (UAC).

#### **2.5.6.4 Distribuição de vacinas na ULSCB**

Desde 2009, e com a criação da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, que os SF do Hospital Amato Lusitano passaram a ter também sob a sua alçada a gestão de vacinas utilizadas, não só pelo hospital, mas também pelas UCSP.

As vacinas que se encontram a cargo dos SF na ULSCB pertencem a dois grupos distintos: as que figuram no Programa Nacional de Vacinação (PNV) e as que se destinam a administração após a “Consulta do Viajante”.

Neste sentido, as vacinas presentes no PNV são cedidas pela ULSCB de forma gratuita enquanto que as vacinas que são prescritas em Consulta do Viajante são sujeitas ao pagamento de uma taxa pelo utente.

Todo o procedimento tem início com um pedido por parte do Enfermeiro responsável em cada UCSP, que através de contacto telefónico, informa quais as vacinas que se encontram em falta.

Nesse momento, são confrontados os valores definidos previamente como stock mínimo e o stock existente, já que cada UCSP constitui um armazém avançado (AA). É então criado um pedido, que é preparado e validado por farmacêuticos antes de ser enviado, sendo este sistema um exemplo de distribuição por stocks nivelados.

No momento da saída das vacinas, são verificadas de forma individual todas as unidades, atendendo ao seu lote, que fica registado, data de validade e condições de conservação, garantindo que, a qualquer momento, seja possível saber quais os lotes existentes em cada AA, e permitindo uma melhor gestão dos stocks já que, por exemplo, em casos de proximidade do prazo de validade, é possível mobilizar determinadas vacinas para locais onde exista uma maior utilização, evitando o desperdício.

## **2.6 Produção e Controlo**

### **2.6.1 Reconstituição de fármacos citotóxicos**

Fármacos citotóxicos são utilizados no tratamento de neoplasias como tratamento adjuvante da cirurgia e da radioterapia em tratamentos iniciais ou quando a cirurgia ou a radioterapia não são opções adequadas ou não demonstram ser eficazes. (18)

Estes medicamentos necessitam de zonas próprias, devido às suas particularidades, para serem produzidos.

Neste sentido, na ULSCB existe uma zona de apoio, exterior à sala de preparação de citotóxicos, onde são realizados todos os aspetos mais burocráticos, como a validação das prescrições e arquivo das fichas de produção.

A sala de citotóxicos está dividida em 3 áreas, com condições de esterilidade, temperatura e pressão muito distintas. Na área mais exterior, existe apenas uma bancada com algum material como por exemplo: spikes, seringas, bombas difusoras, campos estéreis e adaptadores, de forma a que seja mais prática a passagem deste material para dentro da câmara, através do transfer.

Existe uma área, denominada de pré-câmara onde se encontra o material destinado à proteção do operador. É neste local que o TSDT e o farmacêutico que irão proceder à preparação dos medicamentos citostáticos devem realizar a lavagem assética das mãos e equipar-se com protetores para os sapatos, touca, máscara, luvas e bata impermeável e esterilizada, descartável.

Por fim, numa terceira área, a sala de preparação, encontra-se a câmara de fluxo de ar laminar vertical, de classe II, tipo B onde são preparados os medicamentos. Nesta zona existe uma pressão negativa, e pretende-se que seja o mais estéril possível, evitando contaminações dos medicamentos manipulados e garantindo a proteção do operador e do doente a quem posteriormente será administrado o medicamento.

Antes de se iniciar a reconstituição dos medicamentos citotóxicos, a farmacêutica responsável pela área começa por validar todas as prescrições. Esta validação é feita realizando uma análise da adequação do protocolo prescrito à patologia existente e a dose a administrar de acordo com os dados do doente. Esta dose é calculada, na maior parte dos fármacos, de acordo com a área de superfície corporal do doente, sendo os parâmetros analisados o peso, altura, área de superfície corporal e valores de creatinina.

Dentro da câmara, o técnico procede à limpeza da câmara de fluxo laminar com álcool isopropílico a 70% e compressas esterilizadas. Após este passo, pode iniciar-se a preparação dos medicamentos.

Na ULSCB, primeiro faz-se a preparação dos medicamentos biológicos, depois faz-se novamente a limpeza da câmara de fluxo laminar e então segue-se com a preparação de medicamentos citotóxicos.

A comunicação com o exterior da câmara é feita através de um transfer, sendo que todos os materiais são borrifados com álcool isopropílico a 70%.

Dentro da sala, nomeadamente na câmara de fluxo laminar, os materiais são manipulados de forma assética, e depois de preparados são rotulados com etiqueta própria onde figura o nome do doente, número da preparação, substâncias ativas existentes na preparação e solvente utilizado na reconstituição, bem como volumes de cada um destes componentes. Depois de rotulada, a preparação é novamente transportada pelo *transfer* para fora da sala, sendo

colocada num saco próprio para o transporte, e no qual existe um rótulo igual ao do medicamento.

Durante o estágio, tive oportunidade de participar no procedimento, nomeadamente na preparação dos tabuleiros que são depois enviados pelo *transfer* para dentro da câmara, pude observar a validação de várias prescrições e entrar dentro da câmara, vendo de perto a preparação de medicamentos biológicos e citotóxicos.

### **2.6.2 Preparação de formas farmacêuticas estéreis**

A manipulação de preparações extemporâneas estéreis deve ser realizada em áreas limpas.

Deste modo, todas as operações são realizadas em salas de preparação estéreis, com passagem prévia obrigatória por antecâmaras, sendo que todos os operadores se devem equipar com bata, luvas, touca, botas, máscara e óculos especificamente desenvolvidos para o efeito. Devem existir filtros de ar e uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal. (1, 19)

No que diz respeito à nutrição parentérica, dada a impossibilidade de preparação nas instalações dos SF, são utilizadas bolsas compartimentadas, nas quais existem porções com quantidades específicas de lípidos, proteínas e hidratos de carbono, que são facilmente misturadas na enfermaria, pelo Enfermeiro. É também este profissional de saúde que procede à aditivação de vitaminas sempre que necessário. Dada a impossibilidade de preparação por parte dos farmacêuticos, sempre que solicitado é prestado auxílio na preparação das bolsas.

### **2.6.3 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis**

As regras de prescrição e preparação de medicamentos manipulados estão definidas no Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, sendo que, o documento orientador e que define as Boas Práticas a ter em conta na preparação de medicamentos manipulados é a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. (20, 21)

Na ULSCB existe uma sala destinada à preparação de medicamentos manipulados, equipada de acordo com esta finalidade e onde se encontram também armazenadas as matérias-primas utilizadas na preparação dos medicamentos.

Uma vez validada a prescrição médica, tem início o processo de preparação do manipulado, mediante impressão da respetiva Ficha de Preparação, onde figuram todas as matérias-primas e passos (sistematicamente rubricados pelo operador) que devem ser executados. Assume-se como aspeto importante, o facto de o presente documento ser arquivado juntamente com uma cópia do rótulo, a qual deve conter clara e explicitamente as informações de DCI, quantidade dispensada, prazo de validade, forma farmacêutica, dosagem, número de lote e serviço a que se destina/nome do doente. Em conjunto com a Ficha de Preparação, são ainda impressos dois rótulos com a identificação da preparação, do serviço onde foi realizada a prescrição, do doente a quem se destina, e com alguns dados acerca da conservação e das precauções de utilização do medicamento manipulado. Estes rótulos possuem, no final, destinos diferentes, já que um é

colocado na Ficha de Preparação e o segundo é colocado na embalagem do medicamento. No final da preparação, devem ser verificadas as propriedades do medicamento, com vista à libertação do lote para a distribuição.

Durante o meu estágio na ULSCB, tive oportunidade de preparar, sob supervisão farmacêutica:

suspensão de bicarbonato, lidocaína e nistatina, papéis de permanganato de potássio, xarope simples, suspensão de trimetropim e solução de azul de bromotimol.

#### **2.6.4 Reembalamento**

A etapa de reembalamento não integra o circuito de todos os medicamentos que dão entrada nos SFH da ULSCB, sendo caracterizada pela concessão de um novo acondicionamento, em dose unitária, ao medicamento em causa.

A referida metodologia aplica-se sempre que é necessária uma dispensa, em dose unitária, de medicamentos que não a exibem ou sempre que a apresentação no referido modelo não inclua toda a informação essencial à etapa de distribuição (indicação do fármaco/nome comercial, dosagem, lote e data de validade).

Na ULSCB, existe uma sala destinada ao reembalamento, sendo que este processo é realizado por um auxiliar com recurso a um equipamento denominado *Auto-Print Unit Dose Systems - Medical Package Inc*, momento após o qual se verifica a validação e libertação da medicação por parte de uma das Farmacêuticas.

De forma a garantir a segurança dos doentes, evitar que existam erros de trocas de medicamentos, e assegurar que não ocorrem contaminações, são seguidas, para todas as formas farmacêuticas, *check-lists*.

Durante a sequência de acontecimentos podem surgir duas situações: a necessidade ou não de remover o medicamento do seu acondicionamento primário – *blister*. No primeiro caso, verifica-se apenas a preparação e aplicação automática dos rótulos, nos quais deve constar a informação referida acima sendo que, nesta situação, deve ser mantida a validade preconizada pelo laboratório responsável pela comercialização. Sempre que haja necessidade de remover o medicamento do respetivo *blister*, para efeitos de reembalagem simples ou fracionamento seguido de reembalagem, as unidades devem ser posicionadas em local específico do equipamento *Auto-Print Unit Dose Systems - Medical Package Inc* e os rótulos elaborados, sendo comum atribuir a validade máxima de um ano (excetuando-se os casos onde o laboratório presente, à partida, uma data de validade inferior, a qual deve ser mantida durante o processo de reembalamento), momento após o qual se verifica a sequência de eventos característica desta etapa.

No que diz respeito a formas injetáveis, é necessário ter em conta se as mesmas são disponibilizadas na forma líquida e pronta a administrar ou se é necessário proceder à sua

reconstituição previamente e ainda se a molécula ou excipientes são fotossensíveis. Sempre que exista um componente que pode ser sujeito a degradação por ação da luz, o recipiente é protegido com papel de alumínio e é colocado um rótulo com as informações acerca do mesmo.

Quando é necessária a reconstituição ou solubilização de um pó, uma ampola de água para preparações injetáveis acompanha o recipiente onde se encontra o medicamento. Em nenhum destes casos existe alteração do prazo de validade já que o medicamento é fornecido na embalagem original.

Durante o estágio, assisti e participei no reembalamento de formas sólidas orais (comprimidos e cápsulas) e de injetáveis de pequeno volume (ampolas), sendo estas as principais formas reembaladas.

## **2.7 Farmacovigilância**

A Farmacovigilância é a ciência que está relacionada com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados com os medicamentos. (22)

É o INFARMED que regula esta ciência, através do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) criado no ano de 1992. (1)

As notificações de RAM podem ser realizadas por utentes e por profissionais de saúde, através do Portal RAM, disponível no endereço eletrónico do INFARMED.

Durante o meu estágio pude assistir à elaboração e analisar a comunicação de várias reações adversas, tendo assim apreendido a importância deste tipo de notificações e qual a informação mais relevante para o esclarecimento da situação.

## **2.8 O Farmacêutico e os Ensaios Clínicos**

Nos SF da ULSCB, existe uma sala especificamente destinada para a realização de ensaios clínicos, munida de um armário devidamente segmentado e organizado por ordem alfabética, o qual possibilita albergar, em simultâneo, diversos ensaios clínicos. É nesta sala que se encontram armazenados os medicamentos para distribuição no âmbito de ensaios clínicos.

Note-se que o referido espaço se encontra em constante monitorização dos parâmetros de temperatura e humidade, com recurso a um termohigrómetro, o qual exhibe sincronização com um sistema informático de alerta, caso se registem valores considerados desviantes.

Para cada ensaio clínico em execução, devem existir dois farmacêuticos responsáveis, sendo que uma das farmacêuticas é a responsável pelo departamento e está presente em todos os ensaios, e a segunda profissional é a responsável pela área clínica correspondente.

A Comissão de Ética Competente, o INFARMED e a Comissão Nacional de Proteção de Dados têm de dar autorização para que se possa iniciar o ensaio clínico e garantir que todos os dados são confidenciais.

O farmacêutico tem um papel importante no decorrer do ensaio uma vez que quando os medicamentos experimentais chegam à ULSCB deve verificar as condições dos mesmos, prazo de validade, lote, certificado de libertação de lote, certificados de análise e de conformidade, sendo todos estes dados registados num documento existente para este efeito.

Seguidamente, mediante apresentação de prescrição médica, o farmacêutico cede então a medicação experimental, sendo que na primeira dispensa o utente é informado do modo de armazenamento, esquema posológico e como deve proceder para realizar a devolução. No momento da dispensa são registados os princípios ativos, quantidade de formas farmacêuticas, data de validade e lote.

Os ensaios clínicos apresentam-se como uma forma de criação de conhecimento, exibindo uma perspetiva constante de avanço farmacológico e benefício para o doente, onde se procura determinar ou esclarecer efeitos farmacológicos, farmacocinéticos, farmacodinâmicos, parâmetros de toxicidade, segurança ou efetividade.

Durante o período de estágio, estava a decorrer um ensaio clínico, sendo possível observar de perto os aspetos descritos.

## **2.9 Farmacocinética Clínica**

A farmacocinética clínica permite determinar a concentração plasmática de um fármaco, ajudando os clínicos no ajuste da dose prescrita de forma a evitar casos de sub ou sobre-dosagem, permitindo um controlo individual da terapêutica instituída.

Os fármacos para os quais mais se justifica este controlo são os fármacos de margem terapêutica estreita e ainda aqueles que apresentem um comportamento cinético com oscilações imprevisíveis no decorrer do tratamento. (1)

Na ULSCB não é possível fazer a determinação das concentrações séricas, visto que os SF não possuem o programa informático necessário para esta realização. Neste sentido, sempre que necessário, é solicitada a colaboração dos SF do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. Os principais fármacos monitorizados são a vancomicina e a gentamicina.

## **2.10 Comissões técnicas**

As comissões técnicas têm como objetivo a utilização segura e racional do medicamento, a defesa dos doentes e atuação em setores farmacológicos algo mais delicados. Neste sentido, apresentam uma estrutura de apoio técnico e consultivo. (23)

Existem quatro comissões técnicas obrigatórias em meio hospitalar, sendo elas:

- Comissão de Ética
- Comissão de Farmácia e Terapêutica
- Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e

Resistência aos Antimicrobianos (GCLPPCIRA)

- Comissão de Qualidade e Segurança do Doente

A inclusão desta secção neste relatório, prende-se com o facto de as comissões técnicas serem constituídas por equipas multidisciplinares, das quais o Farmacêutico faz parte integrante, enquanto elemento competente dos recursos humanos, com formação específica e direcionada para este tipo de atuação.

### **2.10.1 Comissão de Ética**

A comissão de Ética é composta por uma equipa multidisciplinar da qual podem fazer parte médicos, enfermeiros, farmacêuticos, juristas, teólogos, psicólogos, sociólogos ou profissionais de outras áreas das ciências sociais e humanas. É regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de maio, sendo que a sua atuação pode ser realizada de forma autónoma ou quando solicitada por outros profissionais de saúde. (24)

As principais competências desta comissão são:

- Zelar pela salvaguarda da dignidade e da integridade humanas;
- Emitir pareceres acerca de dilemas éticos existentes na instituição;
- Manifestar-se sobre os ensaios clínicos e protocolos de investigação que envolvam seres humanos ou os seus produtos biológicos;
- Promover a divulgação dos princípios da bioética que devem pautar a atuação dos profissionais de saúde da instituição. (24)

### **2.10.2 Comissão de Farmácia e Terapêutica**

A CFT é constituída por um máximo de seis elementos, em regime de paridade, isto é, três Farmacêuticos e três Médicos, sendo regulamentada pelo Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março. (25)

Quanto à seleção dos profissionais integrantes desta comissão, a classe farmacêutica é selecionada pela Doutora Sandra Queimado (diretora dos SFH), sendo os clínicos selecionados pela presidente da mesma.

A periodicidade das reuniões deve ser semanal, sendo que o presidente pode convocar reuniões extraordinárias sempre que se justifique.

As competências desta comissão são:

- Atuar como ponte entre serviços clínicos e os serviços farmacêuticos;
- Manifestar-se acerca das terapêuticas prescritas e sua adequação às diversas situações clínicas;
- Selecionar, de entre as alternativas terapêuticas previstas no FNM, quais os medicamentos a disponibilizar pela instituição, garantindo o cumprimento dos critérios emanados pela CNFT e dos protocolos próprios da instituição;
- Monitorizar os dados de utilização dos medicamentos;
- Analisar os custos de utilização dos vários medicamentos com cada serviço clínico, realizando ainda auditorias periódicas;
- Monitorizar a prescrição interna de medicamentos e meios complementares de diagnóstico e terapêutica, em articulação com o Monitor da Prescrição Médica
- Colaborar com o Sistema Nacional de Farmacovigilância. (25)

### **2.10.3 Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos – GCLPPCIRA**

A resistência aos antibióticos é um dos principais problemas da sociedade moderna sendo urgente tomar medidas para uma utilização segura e racional destas moléculas, motivo pelo qual foi criado o GCL-PPCIRA, grupo regulamentado pelo Despacho n.º 2902/2013, de 22 de fevereiro e pelo Despacho n.º 15423/2013, de 26 de novembro.

Portugal é dos países da União Europeia com maior taxa de infeções associadas aos cuidados de saúde, verificando-se que existem problemas ao nível da prescrição de antimicrobianos, o que contribui para um elevado nível de resistência a antibacterianos.

Assim, este grupo tem como principais objetivos a diminuição do número de infeções associadas aos cuidados de saúde, a promoção da correta utilização de agentes antimicrobianos e a redução da taxa de microrganismos com capacidade de resistir a estes mesmos agentes. (26, 27)

As principais competências deste grupo são:

- Supervisionar as práticas locais de prevenção e controlo de infeção e do uso de agentes antimicrobianos;

- Garantir o cumprimento de programas de vigilância epidemiológica;
- Garantir a existência de práticas para o isolamento e contenção de agentes que apresentem múltiplas resistências aos antimicrobianos;
- Promover e corrigir as práticas de controlo e prevenção de infeções e utilização de antibióticos;
- Rever e validar as prescrições de antimicrobianos, destacando-se nestes os carbapenemes e as fluoroquinolonas, durante as primeiras 96 horas de terapêutica. (27)

#### **2.10.4 Comissão de Qualidade e Segurança do Doente**

A existência da CQ prende-se com a premissa de melhoria contínua da qualidade dos cuidados de saúde prestados aos doentes da ULSCB, motivo pelo qual a equipa de trabalho é responsável pela redação e monitorização da implementação de protocolos de qualidade, promoção de auditorias internas de qualidade e eventuais submissões de candidaturas a sistemas de acreditação.

No período em que decorreu o meu estágio, os SF da ULSCB encontravam-se em processo de acreditação, motivo pelo qual participei na elaboração de vários documentos necessários para esse processo. Um dos documentos requeridos pelo Manual de Acreditação de Unidades de Saúde é o Plano Assistencial Integrado (PAI). A patologia que o PAI do SF da ULSCB aborda é a neoplasia avançada da próstata.

#### **2.11 O Farmacêutico na Visita Médica**

Enquanto profissional de saúde especialista do medicamento, o Farmacêutico integra a equipa multidisciplinar, acompanhado por Médicos e Enfermeiros, que efetua com um caráter semanal visitas individuais e personalizadas a cada quarto do serviço ao qual pertence.

O Farmacêutico é responsável pela revisão e parecer de toda a terapêutica farmacológica instituída, dose administrada, via de administração, potenciais interações e deteção de eventuais efeitos secundários, sendo que no final de cada visita é feita uma análise pormenorizada de todos estes parâmetros. Em caso de discrepância ou incongruência, é da responsabilidade do Farmacêutico propor e fundamentar alterações à terapêutica.

Ao longo do período de estágio, tive oportunidade de acompanhar por diversas vezes a visita multidisciplinar do serviço de cirurgia. Considero esta prática extremamente importante devido à interação entre os profissionais de saúde, revelando a importância do trabalho em equipa.

## **2.12 Atividades em Farmácia Clínica**

A Farmácia clínica assume-se como a área da farmácia relacionada com a prática do uso racional de medicamentos, na qual os farmacêuticos prestam cuidado ao doente, de forma a otimizar a farmacoterapia, promover saúde e bem-estar, e prevenir doenças. (28)

Na ULSCB, a intervenção das farmacêuticas estava relacionada com os seguintes aspetos:

- Contacto com a equipa médica e de enfermagem;
- Correção da dose a administrar, de acordo com os parâmetros do doente;
- Alteração da via de administração;
- Alteração da forma farmacêutica
- Reavaliação da terapêutica antibiótica
- Avaliação custo-efetiva da terapêutica e impacto económico

Durante o estágio nos SF da ULSCB tive oportunidade de participar e acompanhar o processo de apoio informativo a outros profissionais de saúde e comissões técnicas, resposta a pedidos de informação sobre medicamentos, aplicados a situações clínicas concretas e ainda o processo de registo informático de toda a informação cedida sobre medicamentos.

## **2.13 Conclusões**

A realização do estágio em farmácia hospitalar assumiu-se como um período de intenso crescimento pessoal e profissional, onde me foi permitido perceber qual a atuação do farmacêutico neste ambiente, até então completamente desconhecido para mim.

Agradeço e guardo, com especial carinho, todos os momentos de integração, interajuda e conhecimento proporcionados por toda a equipa.

## 2.14 Referências

1. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde; 2005.
2. Farmacêuticos Od. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar; 1999.
3. Diário da República, Despacho n.º 13885/2004, de 25 de junho. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/1501226>.
4. Diário da República, Despacho n.º 16206/2013, de 13 de dezembro. 2013. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/2284871>.
5. Diário da República. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/540387>.
6. Diário da República. Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. 1998. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.%C2%BA+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>.
7. Diário da República. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. 1994. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/619306>.
8. Diário da República. Portaria n.º 48/2016, de 22 de março. 2016. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/73934158>.
9. Diário da República. Portaria n.º 255/2018, de 7 de setembro. 2018. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/116353280>.
10. Diário da República. Despacho n.º 10/96, de 16 de maio. 1996. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/despacho\\_10-96.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/despacho_10-96.pdf).
11. Diário da República. Despacho n.º 9825/98, de 13 de maio. 1998. Disponível em: [https://gid.minsaude.pt/publicacoes/medicamentos/Despacho\\_9825\\_98\\_Medicamentos\\_Eritropoetina.pdf](https://gid.minsaude.pt/publicacoes/medicamentos/Despacho_9825_98_Medicamentos_Eritropoetina.pdf).
12. Diário da República. Despacho n.º 5821/2011, de 25 de março. 2011. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/2234711>.
13. Diário da República. Despacho 6818/2004, de 10 de março. 2004. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-U-Desp\\_6818\\_2004\\_7\\_Alt.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-U-Desp_6818_2004_7_Alt.pdf).
14. Diário da República. Portaria n.º 35/2018, de 12 de janeiro. 2018. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/114510461>.
15. Diário da República. Decreto-Lei n.º 13/2009, de 12 de janeiro. 2009. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/397329>.
16. Diário da República. Decreto-Lei n.º 75/2013, de 4 de junho. 2013. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/513620>.
17. Diário da República. Decreto-Lei n.º 93/15, de 22 de janeiro. 1993. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/585178>.
18. Osswald W, Caramona M, Gonçalves J, Pinheiro RL, Rodrigues A, Silva MJ, Costa F, Polónio J, Sepodes B, Teixeira AA. Prontuário Terapêutico [Web page]; 2016 [citado 14 de abril de 2020]; Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>.

19. INFARMED GJeC. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada.
20. Diário da República. Decreto-Lei n.º 95/04, de 22 de abril. 2004. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/223251>.
21. Diário da República. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. 2004. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/261875>.
22. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Junqueira-Polónia J, Costa-Pereira A. O Sistema Português de Farmacovigilância. Acta Médica Portuguesa. 2012 [citado 14 de abril de 2020]; 25(4):241-249. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/67/55>.
23. República Ad. Decreto-Lei n.º 188/2003, de 20 de Agosto. Nº 191 — 20 de Agosto de 2003. 2003.
24. Diário da República. Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de maio. 1995. Disponível em: <https://www.ceic.pt/documents/20727/38721/Decreto-Lei+n.%C2%BA+97-95%2C+de+10+de+Maio/286f30dd-6c43-4217-946e-c1cd8f61ee61>.
25. Diário da República. Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março. 2017. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/106619399>.
26. Diário da República. Despacho n.º 2902/2013, de 22 de fevereiro. 2013 [citado 14 de abril de 2020]; Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/1937340>.
27. Diário da República. Despacho n.º 15423/2013, de 26 de novembro. 2013. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/2965166>.
28. American College of Clinical Pharmacy. The Definition of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy. 2018 [citado 14 de abril de 2020]; 28(6):816-817. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18503408>.

# **Capítulo 3 – Estágio em Farmácia Comunitária - Farmácia Ferrer, Castelo Branco**

## **3.1 Introdução**

A farmácia comunitária é, atualmente, a área onde mais farmacêuticos exercem, englobando cerca de 10.000 profissionais. Uma das funções prioritárias do farmacêutico é assegurar a utilização correta, segura e efetiva do medicamento. Por outro lado, é importante que além de ceder medicação, produtos de saúde e bem-estar, as farmácias intervenham junto das comunidades através de projetos que visam sensibilizar/educar a população, contribuindo para o aumento da literacia em saúde e proporcionando bem-estar.

O presente relatório diz respeito ao estágio realizado em ambiente de farmácia comunitária no período decorrido entre 11 de maio e 14 de agosto de 2020, sob orientação da Dra. Sílvia Rodrigues, Diretora Técnica da Farmácia Ferrer, situada em Castelo Branco.

Este estágio curricular teve como principais objetivos desenvolver, consolidar e aplicar todos os conceitos curriculares, teóricos e práticos, apreendidos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, bem como compreender de forma clara a prática farmacêutica em contexto real, tendo como linha condutora permanente, uma conduta profissional, de respeito e excelência perante os demais.

## **3.2 Organização da Farmácia**

### **3.2.1 Recursos Humanos**

Os Recursos Humanos de qualquer instituição, serviço ou organização são de extrema importância para o sucesso.

No que diz respeito à Farmácia Ferrer, a equipa profissional caracteriza-se por ser bastante unida e dinâmica e estes aspetos transparecem para os seus utentes, o que faz com que se verifique uma verdadeira relação de proximidade e empatia entre os utentes e os profissionais de saúde.

Neste sentido, o quadro de recursos humanos da farmácia Ferrer é constituído por 9 profissionais:

- Dra. Sílvia Rodrigues – Proprietária e Diretora Técnica (tendo assumido a função de Orientadora do estágio curricular);
- João Costa Rodrigues – Proprietário e responsável pelos processos de gestão administrativa;

- Dra. Catharine Falch – Farmacêutica Substituta
- Dra. Marta Sousa – Farmacêutica;
- Dra. Patrícia Ramalho - Farmacêutica
- Peres Carvalho – Técnico de Farmácia;
- César Bento – Técnico Auxiliar de Farmácia;
- Estelina Silva – Contabilista;
- Luísa Carvalho – Trabalhadora Indiferenciada;
- Florinda Nunes – Técnica de Limpeza.

### **3.2.1.1 Diretor Técnico – responsabilidades e funções**

A direção técnica da farmácia encontra-se a cargo da Dr<sup>a</sup>. Sílvia Rodrigues.

As funções do diretor técnico de uma farmácia de oficina encontram-se descritas no artigo 21º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, destacando-se o facto de garantir o cumprimento das regras inerentes à prática farmacêutica, informar os utentes acerca do modo mais indicado de utilização dos produtos farmacêuticos e conseqüente promoção do uso racional dos mesmos, assumir a responsabilidade por todos os atos praticados na farmácia, assegurar que os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) só são dispensados na ausência deste documento em situações excepcionais e devidamente justificadas, bem como garantir que a farmácia cumpre todos os requisitos de segurança, higiene e aprovisionamento. (1, 2)

### **3.2.2 Espaço Físico**

#### **3.2.2.1 Espaço Físico Exterior**

O espaço físico exterior de uma farmácia é de extrema importância para que os utentes consigam identificar rapidamente de que se trata de um estabelecimento deste tipo. Assim, existem alguns elementos de carácter obrigatório que têm de estar presentes, encontrando-se referidos no número 2, do artigo 28º, do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, posteriormente alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto nomeadamente, o símbolo “cruz verde” e o vocábulo “farmácia”. (2)

Assim, a farmácia Ferrer cumpre estes dois requisitos e a entrada para o interior da farmácia pode ser conseguida por qualquer utente, uma vez que a porta se situa ao nível do chão exterior. Desta forma é garantida a acessibilidade de todos os utentes, portadores, ou não, de deficiência, e de equipamentos como cadeiras de rodas e carrinhos de transporte de bebés. (2)

Neste contexto, é ainda apresentada informação acerca da direção técnica da farmácia, horário de funcionamento e farmácias de serviço do município.

### **3.2.2.2 Espaço Físico Interior**

O espaço interior deve, igualmente, respeitar a legislação. Desta forma, uma farmácia de oficina deve dispor de, obrigatoriamente, uma sala de atendimento ao público, um armazém, um laboratório e instalações sanitárias. (2)

Na Farmácia Ferrer o espaço encontra-se dividido em duas grandes secções: uma destinada ao atendimento geral e outra correspondente à secção de ortopedia, geriatria e lesões desportivas. No que diz respeito à primeira, é possível observar uma vasta gama de produtos de dermocosmética, puericultura, suplementos alimentares, higiene oral, contraceção e higiene íntima e espaço animal. Relativamente à componente de ortopedia, esta mostra-se genericamente constituída por uma vasta gama de produtos direcionados ao cuidado, saúde, conforto e estética podológica, bem como outros de natureza ortopédica e geriátrica. Note-se que no espaço de ligação entre as duas zonas referidas, se encontra uma casa de banho destinada à utilização dos doentes, adaptada a pessoas com deficiência; o bastidor onde está concentrada a parte tecnológica de suporte ao funcionamento da farmácia e existem dois gabinetes de atendimento, sendo que, para além da privacidade pretendida e necessária para algumas situações, servem essencialmente para a prestação de serviços. Neste sentido, o gabinete 1 destina-se à vacinação, teste de infeções urinárias e infeções da orofaringe e às consultas de nutrição e tem uma balança. O gabinete 2 é dedicado à Podologia e Fisioterapia, tendo uma marquesa.

Na área de acesso exclusivo aos profissionais, encontram-se 2 armários de gavetas deslizantes simples ou duplas destinados ao armazenamento das formas farmacêuticas orais sólidas, estando divididas por marca ou genérico. Nas gavetas duplas encontram-se as saquetas e ampolas bem como os cremes e pomadas. Em todos os segmentos dos armários, a organização é realizada por ordem alfabética.

Numa área posterior aos armários referidos, encontra-se um armário de gavetas deslizantes onde se encontram xaropes e gotas orais, dispositivos de inalação e sprays nasais, colírios e pomadas oftálmicas, medicamentos injetáveis, medicamentos de aplicação retal, produtos destinados à medição de glicémia capilar (lancetas, agulhas e tiras-teste) e produtos de aplicação vaginal.

Por último, nesta área encontram-se ainda produtos designados de “uso externo”, tais como loções, alguns cremes e pomadas, champôs, emplastros e vernizes medicamentosos. A última estante é destinada a leites em pó e alguns suplementos alimentares.

Relativamente ao armazenamento de medicamentos, verifica-se a existência de um frigorífico, duas estantes metálicas onde se encontram produtos com um stock maior, nomeadamente

artigos de dermocosmética, dispositivos para incontinência (pensos e fraldas), soluções de higiene nasal e ainda produtos de higiene oral. Por último, existe uma pequena estante que contém suplementos alimentares em forma de comprimidos ou cápsulas. Toda a organização é feita por ordem alfabética.

Junto a esta zona de armazenamento, encontra-se o laboratório, equipado com todo o material necessário para a realização de medicamentos manipulados e assumindo-se como o local de armazenamento de matérias primas. Contiguamente encontra-se o gabinete da direção técnica da farmácia.

Na parte mais distante da área de atendimento, encontra-se uma pequena copa, uma casa de banho para uso exclusivo dos funcionários e ainda um armazém, onde se encontram os cacifos para a equipa e ainda três armários onde são armazenados medicamentos genéricos, adquiridos em grandes quantidades, bem como outros produtos em número claramente superior à maioria dos presentes na farmácia. Pode ainda ser encontrada uma zona reservada ao armazenamento de luvas e material de penso, bem como a área de devoluções. Nesta última secção, encontra-se ainda o acesso traseiro à farmácia, pelo qual se efetua a entrada dos fornecedores, os quais se fazem acompanhar das encomendas solicitadas.

### **3.2.3 Localização e horário de funcionamento**

A farmácia Ferrer localiza-se numa zona central e histórica da cidade de Castelo Branco, na Praça Rei D. José. O horário de funcionamento é entre as 9h e as 19h, de segunda a sexta-feira e entre as 9h e as 13h aos sábados, estando encerrada aos domingos e feriados. No entanto, devido ao serviço de atendimento permanente, de 11 em 11 dias a farmácia encontra-se em funcionamento durante 24h.

### **3.2.4 Recursos Informáticos**

A farmácia Ferrer selecionou, como suporte à sua prática diária, o *software* informático Sifarma 2000®, desenvolvido pela *Glintt® - Global Intelligence Technologies*. Está dividido em seis módulos principais: atendimento, gestão de encomendas, receção de encomendas, gestão de lotes por faturar, gestão de utentes e gestão de produtos. Neste sentido, é possível a realização e receção de encomendas, monitorização dos *stocks* referentes a cada um dos produtos existentes na farmácia, etiquetagem de produtos de venda livre, consulta de vendas realizadas por cada elemento dos recursos humanos, gestão de devoluções e quebras, controlo de prazos de validade, entre muitas outras funções. No que ao atendimento ao balcão diz respeito, importa mencionar a vasta diversidade de informações oferecidas, designadamente: grupos terapêuticos, reações adversas, contraindicações, doses e posologias, grupos homogéneos, classificação ATC e a possibilidade de eventuais interações. Note-se que cada operador dispõe de um código de acesso pessoal, o qual utiliza diariamente na sua prática profissional, facilitando assim todo o processo de autogestão e monitorização.

Durante o estágio tive oportunidade de trabalhar com este programa de forma diária e durante um considerável período de tempo, experiência essa que permitiu verificar a versatilidade do mesmo, bem como consolidar conhecimentos acerca das diversas tarefas a desempenhar pelo farmacêutico comunitário.

Verifica-se a existência de um dispensador de senhas com ligação ao Sifarma de forma a manter uma boa gestão de vez dos utentes, sendo que durante o meu período de estágio este se encontrava desativado devido à Covid-19.

Outro recurso importante são as impressoras de posologia uma vez que suportam a intervenção farmacêutica. Ao longo do estágio, esta ferramenta foi uma aliada fundamental para consolidar a comunicação com os utentes.

### **3.3 Fontes de Informação e Documentação Científica**

Ao longo do estágio, em várias situações consultei informação científica existente na farmácia de forma a poder exercer as minhas funções de forma mais fundamentada e congruente.

Neste sentido, a farmácia Ferrer possui a Farmacopeia Portuguesa, sendo este um documento de existência obrigatória nas instalações da farmácia. (2)

De forma a apoiar a preparação de medicamentos manipulados, o documento utilizado é o Formulário Galénico Português.

Visto tratar-se de uma farmácia associada à Associação Nacional de Farmácias, a farmácia Ferrer conta com o apoio do CEDIME - Centro de Documentação e Informação do Medicamento, esta entidade presta esclarecimentos sobre medicamentos, dispositivos médicos e suplementos alimentares e do LEF – Laboratório de Estudos Farmacêuticos, entidade que responde a dúvidas e questões que possam surgir relacionadas com medicamentos manipulados, nomeadamente forma de preparação mais adequada, estabilidade, prazos de validade.

Durante o meu estágio contactei com o CEDIME no sentido de esclarecer qual será a melhor altura para tomar fármacos antihipertensores, de acordo com a classe farmacoterapêutica a que pertencem e com o LEF, para que nos auxiliassem com a formulação para preparação de água boricada, solicitada por um utente.

Neste sentido, a farmácia Ferrer possui o Compêndio de Parâmetros Bioquímicos, publicação da Associação Nacional das Farmácias (ANF) na qual se encontram descritas diversas informações acerca dos testes de medição dos variados parâmetros bioquímicos realizados na farmácia.

Ao longo do estágio consultei várias vezes os dois volumes de “Medicamentos não Prescritos, Aconselhamento Farmacêutico” de Maria Augusta Soares que se revelaram uma ajuda para os mais diversos temas, nomeadamente gripes e constipações, rinites e sinusites, tosse, náuseas e

vômitos, diarreias, obstipação e saúde do viajante. O “Atlas de Dermatologia Clínica” de Anthony du Vivier também se encontra disponível na farmácia para consulta por parte dos profissionais quando surgem situações em que os utentes necessitam de aconselhamento.

Outra ferramenta importante de informação e que foi por mim utilizada inúmeras vezes, é o próprio SIFARMA que possui a informação científica na ficha dos produtos, totalmente acessível e “on time” no momento do atendimento.

### **3.4 Medicamentos e outros produtos de saúde**

Na farmácia Ferrer é possível encontrar, para além de medicamentos (tanto de marca como genéricos e psicotrópicos/estupefacientes), diversos tipos de produto de saúde como suplementos alimentares, produtos fitoterapêuticos, produtos de dermofarmácia e cosmética, alimentação especial e produtos dietéticos. Adicionalmente a farmácia possui ainda produtos farmacêuticos homeopáticos, dispositivos médicos e ainda medicamentos de uso veterinário.

Deste modo, foi-me possível contactar com os mais diversos medicamentos e produtos de saúde, o que se revelou bastante benéfico para a aprendizagem realizada durante o estágio, nomeadamente os medicamentos de uso veterinário, uma área completamente desconhecida para mim, sendo que as pipetas e coleiras foram os produtos mais solicitados; suplementos alimentares, principalmente suplementos vitamínicos, destinados ao sono, carências alimentares, caibrãs e dores nos ossos e articulações; produtos de dermocosmética, como protetores solares, cremes de dia e cremes para suavizar cicatrizes visto que a utente tinha realizado uma intervenção cirúrgica recentemente e produtos destinados à higiene e problemas da cavidade oral, sendo que tive oportunidade de aconselhar uma variedade de produtos, como pastas e escovas de dentes para situações específicas, colutórios e produtos para tratamento de aftas.

### **3.5 Aprovisionamento e Armazenamento**

O aprovisionamento e armazenamento são as atividades do quotidiano de uma farmácia comunitária menos identificáveis pelos utentes mas são essenciais para a prestação dos cuidados de saúde dos mesmos. Assim, é importante que os farmacêuticos tenham conhecimentos nestas áreas para o desempenho da sua profissão.

Neste sentido, as primeiras semanas de estágio, incidiram principalmente na criação e receção de encomendas; marcação de preços e validades; armazenamento dos produtos rececionados que deve seguir a metodologia FIFO – first in first out, ou seja, sempre que possível os produtos devem ser arrumados em função da sua validade, assim, à frente ou em cima deve ficar a validade que termina mais rápido; e realização de devoluções, tarefas realizadas principalmente no backoffice.

Considero que este período foi essencial para conhecer as gamas de produtos existentes na farmácia e associar os princípios ativos às diversas marcas, facilitando a fase seguinte do estágio de dispensa dos mesmos.

### **3.5.1 Seleção de fornecedores**

A farmácia Ferrer realiza encomendas a dois fornecedores diariamente: PLURAL – Cooperativa Farmacêutica e Alliance Healthcare. Devido ao período complicado em que realizei o estágio, motivado pela situação pandémica de COVID-19 vivida mundialmente, as entregas foram reduzidas a duas por dia, nas quais figuram todos os medicamentos e produtos dispensados aos utentes e cujo stock se encontra abaixo do valor indicado para o stock mínimo de cada produto.

No entanto, sempre que necessário os profissionais podem realizar pedidos “instantâneos”. Estes pedidos consistem em produtos que não se encontram na farmácia, mas que sejam prescritos ao utente ou solicitados pelo mesmo. A principal característica dos pedidos instantâneos é o facto de podermos simular a disponibilidade do produto e quando o mesmo pode ser entregue, tudo isto, aquando o atendimento e em frente ao utente. Durante o meu estágio, a realização de pedidos instantâneos foi uma constante no quotidiano, tendo-me sido dada autonomia para a sua realização sempre que solicitado pelo utente.

A seleção dos fornecedores tem em conta vários critérios, nomeadamente a variedade de produtos disponíveis, a facilidade de encomenda, a frequência e rapidez da entrega, o cumprimento dos prazos de entrega estipulados e a política de devoluções. Adicionalmente, importa também avaliar os critérios financeiros como os preços de aquisição dos produtos, os descontos concedidos e a facilidade de pagamento. A avaliação e ponderação de todos estes critérios como um todo irá permitir a seleção dos fornecedores mais indicados para cada farmácia e para a sua atividade. Importa realçar que, a farmácia Ferrer integra um grupo de farmácias a nível nacional, denominado UNICA, com o qual é possível alcançar melhores condições de aquisição e de forma mais rápida.

A aquisição de produtos tem em conta fatores como número médio de vendas mensal dos últimos meses, a quantidade existente em stock, o valor previamente definido na ficha de produto para stock mínimo e máximo, o número de unidades que possam permitir obter alguma condição e a sazonalidade associada ao tipo de produto.

No ato de dispensa de medicamentos, os profissionais de saúde devem informar o utente da existência de medicamentos genéricos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica, apresentação e dosagem do medicamento prescrito, compartilhados pelo SNS e sobre aquele que tem o preço mais baixo disponível no mercado. Assim, também é tido em conta o facto de terem de existir na farmácia pelo menos três medicamentos de entre os cinco mais baratos pertencentes ao mesmo grupo homogéneo. (3-5)

Para além dos dois fornecedores mencionados, verifica-se ainda que são realizadas algumas encomendas diretamente a laboratórios, como é o caso de produtos de dermocosmética, nomeadamente Eau Thermale Ávene, Uriage e La Roche Posay mas também para produtos que são encomendados em grandes quantidades, por apresentarem elevada rotatividade de stock nomeadamente Ben-u-ron®, Brufen®, Daflon®, entre outros.

### **3.5.2 Receção de encomendas e controlo de medicamentos e produtos em stock**

Após a encomenda ser realizada e enviada para o fornecedor, segue-se a receção da mercadoria. Esta ação permite a atualização de stocks, prazos de validade e preços, quando necessário.

Os medicamentos e produtos de saúde entregues pelos distribuidores grossistas são entregues em contentores de plástico, selados por uma fita plástica, sendo acompanhados pelas respetivas faturas, que contêm informações como o número de fatura, o número de encomenda, a identificação do fornecedor e da farmácia, os produtos enviados – identificados pelo Código Nacional Português (CNP) e nome, e a respetiva quantidade, preço de faturação (PF) e de venda ao público (PVP), o respetivo Imposto de Valor Acrescentado (IVA), o preço total da linha, o preço total da fatura e o número total de embalagens enviadas. Para os medicamentos e produtos de saúde de venda livre, o PVP não aparece na fatura, pois a definição da margem de lucro cabe ao diretor técnico.

No caso de os contentores possuírem medicamentos com condições especiais de temperatura, estes vêm acondicionados em caixas térmicas para transporte de frio e identificados como tal, permitindo assim uma maior celeridade na sua receção a nível informático para que possam ser armazenados convenientemente.

No que concerne ao processo de receção de encomendas, o mesmo é realizado no Sifarma2000, no separador “Receção de encomendas”, selecionando o número da encomenda em questão. Seguidamente é necessário colocar o número da fatura e o valor total da mesma. Após este procedimento inicial, os medicamentos e produtos recebidos são introduzidos um a um, lendo o código de barras de todos os produtos com recurso a um leitor adequado ao efeito e o seu prazo de validade é confirmado e alterado, caso seja inferior ao dos produtos com o mesmo CNP já existentes na farmácia. Quando terminado este procedimento, no momento de finalizar a receção da encomenda, deve confirmar-se o número total de unidades fornecidas e o valor total.

Note-se que, uma vez concluído o registo de todos os produtos rececionados, aqueles que permaneçam em falta devem ser transferidos para outro armazenista, por forma a satisfazer o pedido.

#### **3.5.2.1 Marcação de preços**

O PVP dos MSRM diz respeito ao preço máximo que pode ser praticado pelas farmácias para venda de medicamentos aos utentes, sendo definido pelo conselho diretivo do INFARMED, I.

P.(10) Segundo o artigo 9º do Decreto-Lei nº97/2015 de 1 de junho, são o preço de venda ao armazenista (PVA); a margem de comercialização do distribuidor grossista; a margem de comercialização do retalhista; a taxa sobre a comercialização de medicamentos e o IVA que compõem o PVP.(10) Deste modo, o PVP dos MSRM não pode ser alterado, até porque as margens máximas de comercialização dos distribuidores grossistas e das farmácias se encontram definidas no artigo 12º da Portaria n.º 195-C/2015 de 30 de junho, dependendo do PVA dos MSRM. (6)

No que concerne ao PVP dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e aos produtos de saúde, é da responsabilidade da farmácia a definição do PVP, tendo em conta a margem de lucro, os preços praticados pela concorrência, o preço de venda do armazenista e o IVA dos mesmos.

### **3.5.3 Gestão de benzodiazepinas e substâncias psicotrópicas**

Um dos aspetos de maior relevância, uma vez finalizado o processo de receção da encomenda, e caso a mesma contemple os produtos em questão, assenta no registo de todas as benzodiazepinas e psicotrópicos adquiridos pela farmácia, tal como legalmente exigido pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). Nesse sentido, deve ser realizado e arquivado, num *dossier* especificamente destinado ao efeito, um registo (na cópia da fatura que acompanha cada encomenda rececionada) do número correspondente a cada medicamento, visto que sempre que um medicamento pertencente a esta classe dá entrada no stock da farmácia é gerado um número de entrada e no caso das substâncias psicotrópicas é gerado um número de entrada e um número de saída, aquando da dispensa.

Posteriormente, de forma mensal para substâncias psicotrópicas e de forma anual para as benzodiazepinas, cada farmácia deve enviar para o INFARMED os registos associados.

### **3.5.4 Gestão de devoluções**

Caso seja detetada alguma não conformidade relativamente aos medicamentos e produtos de saúde rececionados tais como danos na embalagem, prazos de validade expirados, PVF ou condição diferente do negociado, os mesmos têm de ser devolvidos aos fornecedores. Outros motivos que podem justificar uma devolução são, por exemplo: medicamentos ou produtos de saúde não pedidos, mas enviados numa encomenda pelos fornecedores; proximidade de término do prazo de validade; e ainda solicitação de recolha pelo INFARMED, I. P., fornecedores ou autoridades competentes.

De modo a que os produtos possam ser devolvidos, procede-se à criação de uma nota de devolução no Sifarma2000. Neste documento é identificado o fornecedor, o produto a devolver e o motivo da devolução, bem como o número da fatura em que o produto foi rececionado. Este documento é impresso em triplicado, sendo que todas as cópias são assinadas, datadas e carimbadas pelo farmacêutico ou técnico responsável pela devolução em curso. A nota de devolução original e o duplicado da mesma são anexados ao produto, de modo a que seja

devolvido ao fornecedor. No momento da recolha do mesmo, o triplicado é carimbado, datado e assinado pela pessoa responsável por parte do fornecedor, sendo posteriormente arquivado.

Caso a devolução seja aceite pelo fornecedor, o mesmo envia à farmácia uma nota de crédito, informando que devolveu o valor do produto ou envia um produto em substituição do anterior. Se, por algum motivo, a devolução não for aceite, o produto inicialmente devolvido retorna à farmácia.

### **3.5.5 Armazenamento, controlo e gestão de parâmetros**

A última fase após a receção de encomendas é igualmente fulcral para o bom funcionamento da farmácia. Neste sentido, os medicamentos devem estar armazenados no seu local correto, conhecido pelos funcionários e nas suas condições ideais de conservação. Assim, todas as moléculas termolábeis e que necessitem de refrigeração encontram-se no frigorífico, enquanto que as restantes se encontram em estantes e armários.

Existe um controlo diário em tempo real das condições de temperatura e humidade, sendo emitidos relatórios mensais com os dados referentes a estes parâmetros, para evitar a degradação dos produtos e assegurar as condições ótimas de armazenamento.

Um dos parâmetros a ter especial atenção, é o prazo de validade. Neste sentido, relativamente a este parâmetro é emitida de forma mensal uma listagem onde se encontram os produtos com prazo de validade a expirar no trimestre seguinte, sendo estes produtos recolhidos e colocados numa prateleira à parte, para que sejam dispensados sempre que possível. Nos produtos de saúde de venda livre, a farmácia Ferrer aplica um desconto aos produtos com prazo de validade próximo de expirar, sendo obrigatório informar o utente dessa situação.

## **3.6 Interação farmacêutico-utente-medicamento**

No contexto de farmácia comunitária é fundamental que o farmacêutico domine os princípios e técnicas que permitem a recolha e a transmissão da informação necessária para conciliar necessidades e expectativas do utente, com a promoção do uso racional do medicamento.

Neste sentido, o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos apresenta alguns deveres do farmacêutico, enquanto profissional de saúde, no contexto de farmácia comunitária, dos quais se destacam:

- Assegurar a máxima qualidade dos serviços prestados;
- Assegurar que na dispensa do medicamento o doente recebe informação correta acerca da sua utilização;
- Dever de sigilo, garantindo assim a máxima privacidade do utente. (7)

De forma a assegurar a correta informação ao utente, na farmácia Ferrer são impressas etiquetas onde consta a informação sobre a posologia da medicação, sendo possível adicionar precauções de utilização, o que permite reforçar a informação verbal transmitida ao utente. Para utentes com dificuldade na leitura, as etiquetas podem apresentar pictogramas.

### **3.7 Dispensa de Medicamentos**

A dispensa de medicamentos é um procedimento crucial na prestação de cuidados de saúde, uma vez que permite que o utente adquira o medicamento sempre que necessite com todas as condições de segurança: dose, posologia e acondicionamento. Neste sentido, o farmacêutico deve perceber se o tratamento é adequado para a situação. Assim, é necessário colocar algumas questões ao utente, nomeadamente quais os sintomas, duração dos mesmos, se já foi realizado algum tratamento ou tomada alguma medicação para os sintomas descritos, outros problemas de saúde existentes. Devem, igualmente, ser prestadas informações ao utente de como se administra a medicação, frequência de administração e condições ideais de conservação. De notar que a interação com o utente deve ser adaptada ao seu nível sociocultural, literacia e disponibilidade em considerar o aconselhamento farmacêutico.

#### **3.7.1 Dispensa de MSRM**

Segundo o artigo 114º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, os MSRM necessitam de prescrição médica de modo a serem dispensados devido a várias razões como:

- quando possam constituir risco para a saúde do doente (quer quando usados para o fim a que se destinam como quando usados de forma abusiva para fins que não aqueles para os quais são destinados);
- quando a atividade de certas substâncias que contêm não esteja ainda completamente aprofundada;
- quando são destinados a administração por via parentérica. (3)

A prescrição de medicamentos deve ser realizada de acordo com o nome da substância ativa, isto é, por Denominação Comum Internacional (DCI). (8)

Apesar deste pressuposto, pode verificar-se a existência de receitas médicas nas quais a indicação do medicamento seja feita por nome comercial sendo esta situação justificada pela ocorrência de um dos seguintes casos:

- Não existência de medicamento genérico participado ou existência apenas do

medicamento de marca;

- Justificação técnica do prescriptor. (8)

No caso de justificação por parte do prescriptor, as justificações válidas são as seguintes:

- Exceção A): O medicamento prescrito possui margem terapêutica estreita, de acordo com a lista definida pelo INFARMED;
- Exceção B): Existe suspeita de que o medicamento motivou uma reação adversa, que deve ter sido notificada previamente ao INFARMED;
- Exceção C): O medicamento destina-se a assegurar continuidade de um tratamento cuja duração estimada é superior a 28 dias. (3, 4)

Atualmente, a prescrição de medicamentos e produtos de saúde tem de ser realizada através de meios eletrónicos, denominando-se Prescrição Eletrónica de Medicamentos (PEM) de modo a poder ser dispensada na farmácia. (8)

Assim, verifica-se a existência de três tipos de receitas:

- Receita manual
- Receita eletrónica desmaterializada/ Receita sem papel (RSP) (não impressa)
- Receita eletrónica materializada. (impressa) (8, 9)

### **3.7.1.1 Dispensa de medicamentos a partir de receita manual**

No número 1, do artigo 8º, da Portaria 224/2015, de 27 de julho, encontram-se descritas algumas exceções que justificam a prescrição via manual:

- Falência do sistema informático;
- Inadaptação fundamentada do prescriptor;
- Prescrição ao domicílio;
- Outras situações, até um máximo de 40 receitas por mês (9)

Na dispensa por via manual, o farmacêutico deve ter especial atenção a alguns fatores para que a receita seja considerada válida e possam ser dispensados os medicamentos. Neste sentido, todos os campos da receita devem ser preenchidos: nome e o número do SNS ou da entidade que participa, a justificação para a prescrição sob via manual, a vinheta com identificação do médico prescriptor, data e assinatura do mesmo, identificação do local onde foi realizada a prescrição, quer por meio de vinheta autocolante (preferencialmente) quer por meio de carimbo. A validade destas receitas é de 30 dias desde a data em que foi prescrita. Verifica-se, ainda, que existe um número limitado de medicamentos por prescrição: um máximo de quatro embalagens, sendo que não podem existir mais do que dois medicamentos iguais entre si. (8)

A existência de canetas de tintas diferentes ou lápis, caligrafias diferentes, rasuras são motivos que podem levar à não participação dos medicamentos. Assim, para aceitação da receita pela farmácia qualquer alteração deve ser rubricada pelo médico prescritor.

### **3.7.1.2 Dispensa de medicamentos a partir de receita sem papel**

A dispensa de medicamentos a partir de receita sem papel caracteriza-se pela existência de uma guia de tratamento ou de uma mensagem telefónica da qual o utente se faz acompanhar. Em qualquer um dos meios, encontram-se indicados três códigos: número da prescrição, código de acesso e código de direito de opção, que permitem aceder à prescrição, através do sistema informático existente na farmácia.

Esta forma de dispensa apresenta vantagens, nomeadamente o facto de o utente poder adquirir apenas os medicamentos que pretender adquirir que constem na receita e não ter de aviar a receita na totalidade. Portanto, os utentes podem adquirir os medicamentos em diferentes momentos e em diferentes locais.

Neste sentido, outra vantagem é o facto de na mesma receita poderem figurar vários tipos de medicamentos e dispositivos médicos, não existindo um número máximo de medicamentos diferentes prescritos por receita.

Assim, é possível constatar que as receitas sem papel vieram diminuir o risco de erros na dispensa, facilitando o papel do farmacêutico. A validade destas receitas é mista: alguns produtos podem apresentar validade de 1 mês mas a maioria tem 6 meses de validade.

### **3.7.1.3 Dispensa de medicamentos a partir de receita materializada**

As receitas materializadas são semelhantes às receitas eletrónicas por se apresentarem em formato informático, no entanto, não possuem código de acesso nem direito de opção. Apresentam-se em suporte papel e têm validade de 1 mês ou 6 meses no caso de serem 3 vias. Nestas receitas, no cabeçalho é obrigatório a indicação do tipo de receita:

- RN – prescrição de medicamentos;
- RE – prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo;
- MM – prescrição de medicamentos manipulados;
- MA – prescrição de medicamentos alergénios destinados a doente específico;
- EU – prescrição de medicamentos para aquisição em outro Estado-membro;
- MDT – prescrição de produtos dietéticos;

- MDB – prescrição de produtos para autocontrolo da diabetes *mellitus*;
- CE – prescrição de câmaras expansoras;
- OST – prescrição de produtos para ostomia/incontinência/retenção urinária;
- PA – prescrição de produtos de apoio;
- OUT – prescrição de outros produtos – ex: cosméticos, suplementos alimentares. (8)

Estas receitas podem ser renováveis, desde que um dos medicamentos se destine a tratamento de longa duração, podendo existir até 3 vias. (8)

#### **3.7.1.4 Dispensa de medicamentos que contêm substâncias estupefacientes e psicotrópicas**

No que diz respeito à prescrição de estupefacientes e psicotrópicos (substâncias ativas que constam nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, (10) e no ponto 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro), (11) esta segue as mesmas regras dos restantes medicamentos. No entanto, no caso de prescrições eletrónicas materializadas e prescrições manuais, estes medicamentos têm de ser prescritos de forma isolada. (8) Adicionalmente, durante a dispensa deste tipo de medicamentos, o Sifarma2000 solicita a introdução do nome completo, da morada e código-postal do utente ao qual se destina a medicação e, caso o requerente da medicação não seja o utente a que a mesma se destina, o nome, morada, código-postal, data de nascimento, número da identificação e data de validade da mesma. (8) É ainda importante referir que o adquirente deste tipo de medicação tem de ter mais de 18 anos de idade.

#### **3.7.1.5 Dispensa de medicamentos genéricos**

A prescrição médica deve ser realizada, sempre que possível por Denominação Comum Internacional.

Neste sentido, o farmacêutico deve questionar o utente se pretende adquirir o medicamento de marca ou o medicamento genérico.

Caso o utente opte por um medicamento genérico, deve ser informado acerca de qual o mais barato que exista na farmácia, de entre os 3 medicamentos do grupo homogéneo correspondente que têm que obrigatoriamente existir no stock da farmácia. No entanto, e no caso de não existir grupo homogéneo para o referido medicamento, o utente deve ser informado acerca dos medicamentos que a farmácia possua e qual o de menor preço.

Em qualquer das situações, a vontade do utente deve ser sempre respeitada. (8)

### **3.8 Automedicação**

Os MNSRM são medicamentos cuja dispensa não necessita de uma prescrição médica para ser efetivada. A “automedicação” é a utilização responsável deste tipo de medicamentos para o tratamento de sintomas ou queixas não graves e passageiras. No anexo ao Despacho nº 17 690/2007 encontram-se as situações passíveis de automedicação. (12)

O farmacêutico pode assumir um papel crucial em situações de aconselhamento relativas à automedicação, avaliando o estado de saúde dos utentes, selecionando os MNSRM mais indicados para cada situação e educando os utentes acerca da sua utilização, com vista a promover o uso racional dos medicamentos e evitar potenciais riscos da automedicação (como abuso de utilização, duplicação terapêutica e interações com outros medicamentos ou produtos de saúde). As medidas não farmacológicas são também um importante complemento ao aconselhamento prestado pelo farmacêutico.

Apesar de a maioria dos MNSRM poderem ser comercializados fora das farmácias, desde que os locais de venda cumpram os requisitos legais e regulamentares, (13) existem MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF). No Anexo I da Deliberação Nº 1/CD/2015 do INFARMED, I.P. podemos encontrar a Lista de DCIs de dispensa exclusiva em farmácia, bem como as indicações terapêuticas e condições de dispensa das mesmas. (14) Durante o meu estágio, em diversos momentos dispensei MNSRM-EF, nomeadamente em situações de onicomicoses, em que dispensei verniz medicamentoso de amorolfina e também ibuprofeno 400mg em situações como dores de garganta, dores menstruais e cefaleias.

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

A farmácia assume-se como um espaço de promoção de saúde e nesse sentido, não são dispensados apenas medicamentos. Assim, as farmácias podem dispensar medicamentos; substâncias medicamentosas; medicamentos e produtos veterinários; medicamentos e produtos homeopáticos; produtos naturais; dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial; produtos fitofarmacêuticos; produtos cosméticos e de higiene corporal; artigos de puericultura e produtos de conforto. (2, 15)

Ao longo do meu estágio, dispensei por diversas vezes suplementos alimentares, nomeadamente para situações como caibrãs, falta de apetite, dificuldade em adormecer e cansaço e fadiga. Relativamente a produtos fitofarmacêuticos prestei alguns aconselhamentos relativos a produtos com propriedades diuréticas e que melhorassem a circulação venosa.

#### **3.9.1 Medicamentos de uso veterinário**

Numa sociedade onde a prática da existência de animais domésticos no seio do ambiente familiar se assume como uma realidade, a par da crescente e correta consciencialização dos

direitos inerentes a qualquer forma de vida, urge uma atuação proativa das farmácias a este nível, ou seja, no que concerne aos medicamentos destinados a uma utilização veterinária.

Existe ainda na Farmácia Ferrer a possibilidade de contactar com uma equipa de Médicos-Veterinários de forma permanente. Assim, qualquer dúvida relativamente ao espaço animal, os profissionais podem entrar em contacto e expor a situação, permitindo obter esclarecimentos adicionais e garantindo que o utente esclarece as suas questões de forma mais correta.

Durante o meu período de estágio, os produtos com que mais contactei foram os desparasitantes externos, nomeadamente na forma de pipeta e coleira.

### **3.9.2 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene**

A farmácia Ferrer apresenta uma enorme variedade de produtos incluídos neste grupo, sendo que trabalha principalmente com sete marcas de produtos de cosmética: Uriage®, La Roche Posay®, Babe Laboratoires®, ISDIN®, Vichy®, Eau Thermale Avène®, ADerma® e Caudalie®.

Neste sentido, com o tempo mais frio, os utentes procuram produtos destinados à hidratação, nomeadamente cuidado das mãos e produtos labiais, enquanto que com a chegada do tempo mais quente, intensifica-se a procura de produtos relacionados com a proteção solar. No entanto, há produtos que são sempre procurados, como os destinados à higiene íntima, cuidado oral e produtos para pele atópica.

### **3.9.3 Produtos dietéticos para alimentação especial**

Os produtos dietéticos para alimentação especial, incluem, por exemplo, bebidas acrescidas de calorias, proteínas, vitaminas e/ou minerais, indicadas principalmente em doentes com falta de apetite, em risco nutricional, com perdas de peso involuntárias, desnutridos, entre outras.

Este tipo de produtos é então aconselhado sempre que uma alimentação dita normal não possa ser realizada, não só por questões de saúde do utente, ou por motivos que impossibilitem a correta ingestão de alimentos, mas também sempre que haja necessidade de realização de exames médicos que obriguem a uma redução na quantidade de alimentos ingeridos e até mesmo um período de jejum prolongado. Como exemplo de algumas das situações em que podem ser sugeridos produtos dietéticos:

- Alimentação prévia à realização de uma colonoscopia;
- Utentes com problemas de disfagia;
- Utentes que apresentam perda de peso e de massa muscular, garantindo um correto

aporte de proteínas e calorias;

- Utentes que possuem feridas crónicas. (16)

Durante o meu estágio, dispensei bebidas acrescidas de calorias, proteínas, vitaminas e/ou minerais, nomeadamente o Fortimel®. Tratavam-se de pessoas idosas, com carências nutritivas por apresentarem dificuldades de deglutição e, por esse motivo, já não comerem alimentos sólidos.

### **3.9.4 Produtos dietéticos infantis**

No que diz respeito aos produtos dietéticos infantis, existe uma grande variedade de marcas disponíveis, no entanto todas seguem a mesma lógica em termos de gama de oferta, existindo leites para lactentes que se destinam a bebés até aos 4/6 meses e leites de transição, usados a partir dos 6 meses de idade. Dentro destas categorias é ainda possível encontrar leites adaptados a diferentes situações como o excesso de regurgitação, intolerância ou alergia à lactose, existência de obstipação e ainda a gama para lactentes com tendência para desenvolvimento de alergias. De forma a promover o aleitamento materno e os seus inúmeros benefícios, o Decreto-Lei n.º 62/2017, de 9 de Junho declara que não é permitida a publicidade, a realização de promoções ou oferta de amostras de fórmulas para lactentes. (17)

As papas estão também incluídas nesta categoria sendo que estão recomendadas a partir dos 4 meses de idade, quando o bebé deve iniciar a diversificação alimentar. Neste sentido, as papas de 4-6 meses podem ser lácteas ou não lácteas e não têm glúten. A partir dos 6 meses, são multicereais, apresentando glúten e possuem maior variedade de frutos.

### **3.9.5 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)**

Os suplementos alimentares são considerados géneros alimentícios, sendo destinados a complementar a alimentação normal e não são regulamentados pelo INFARMED, IP, sendo a entidade a quem cabe essa tarefa a DGAV – Direção-Geral de Alimentação e Veterinária. (18, 19)

No mercado, verifica-se a existência de uma grande variedade de produtos, no entanto o farmacêutico deve estar atento às possíveis interações destes produtos com medicação que o utente possa estar a tomar e até mesmo entre suplementos.

Na farmácia Ferrer podem ser identificados dois grupos relativamente a estes produtos: substâncias à base de plantas e os complexos multivitamínicos e minerais.

Relativamente às substâncias à base de plantas tive oportunidade de dispensar e aconselhar produtos que promovessem a indução de sono, enquanto que complexos multivitamínicos e minerais dispensei aquando de queixas de fadiga mental e cerebral, problemas de concentração, dores nas articulações e caibras.

### **3.9.6 Dispositivos médicos**

Segundo o Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho, os dispositivos médicos são instrumentos, aparelhos, equipamentos, softwares ou material utilizados para fins terapêuticos ou de

diagnóstico, mas cujo efeito não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, diferindo assim dos medicamentos. (20)

Existem inúmeros dispositivos médicos disponíveis na farmácia comunitária com os quais tive a oportunidade de contactar e de dispensar como seringas com e sem agulha; luvas; máscaras; compressas esterilizadas e não esterilizadas; termómetros; medidores de tensão; lancetas; canetas de insulina; testes de gravidez; tiras-teste para medição de glicémia; frascos para colheita de urina; entre outros. De denotar que os dispositivos médicos devem apresentar a marcação CE de modo a comprovarem a sua conformidade com os requisitos essenciais. (21)

Neste contexto, faço referência aos produtos de ostomia que começaram a ser dispensados apenas em farmácia comunitária a partir de Abril de 2017, passando a ser comparticipados a 100% pelo SNS com receita médica, sendo que existe um número máximo de unidades a dispensar por doente por cada período de 12 meses. É mais uma área de intervenção do farmacêutico comunitário no apoio à população com estas necessidades. Assim, na farmácia Ferrer, os profissionais assistiram a algumas formações nesta área de forma a poderem prestar um aconselhamento mais adequado aos utentes.

No meu período de estágio dispensei diversas vezes produtos de ostomia e estudei literatura relacionada com o tema de forma a perceber quais os conselhos a prestar aos utentes, principalmente com questões relacionadas com a higiene e alimentação.

### **3.10 Outros cuidados de saúde prestados na farmácia**

O artigo 36.º Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, posteriormente alterado pelo Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro, define que “as farmácias podem prestar serviços de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes”. (2, 22) De facto, cada vez mais a farmácia é um local de prestação dos mais diversos serviços, diferenciando-se na prestação de cuidados de saúde. O artigo 2º da Portaria nº 1429/2007, de 2 de novembro, (23) os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pela farmácia comunitária, sendo complementado pela Portaria nº 97/2018, de 9 de abril. (24)

Neste sentido, cada farmácia tem autonomia para decidir quais os serviços que pretende implementar, sendo que na farmácia Ferrer os serviços prestados são:

- Determinação de parâmetros bioquímicos – glicémia capilar, colesterol total, triglicéridos;
- Medição do valor da pressão arterial;
- Testes de deteção de infeções – da orofaringe e do trato urinário;
- Administração de injetáveis;

- Preparação Individualizada da Medicação;
- Programa de Troca de Seringas;
- Entrega da medicação ao domicílio
- Podologia;
- Audiologia;
- Nutrição clínica e Nutrição desportiva.

De notar que estes serviços são uma oportunidade para as farmácias demonstrarem que têm todas as condições, físicas, tecnológicas e profissionais competentes para prestar apoio à população e se articularem cada vez mais com o SNS. Em muitas vilas e aldeias fecharam centros de saúde e extensões de saúde não tendo as pessoas para além da Farmácia e do Farmacêutico outra alternativa para serem ajudadas ao nível dos cuidados de saúde.

### **3.10.1 Determinação de parâmetros bioquímicos**

Na farmácia Ferrer, é possível realizar os testes de determinação da glicémia, triglicéridos e colesterol.

A determinação dos parâmetros bioquímicos é realizada através de dispositivos médicos e tiras-teste nas quais ocorrem reações eletroquímicas que permitem a deteção do valor desejado.

Neste contexto para a correta realização dos mesmos é necessário escolher um dedo com boa irrigação, desinfetar o dedo corretamente antes da punção, deixar que todo o álcool a 70ºevapore até realizar a punção e preencher a totalidade da zona de teste com a amostra.

Antes de realizar os testes de determinação da glicémia e de triglicéridos o utente deve ser inquirido acerca do jejum, devendo, no caso do último teste, ser de no mínimo 8 a 12 horas.

Após a determinação, cabe ao farmacêutico interpretar os valores obtidos, de acordo com as guidelines dos diferentes parâmetros determinados.

Durante o período de estágio tive oportunidade de acompanhar vários utentes e realizar os testes de determinação dos três parâmetros enunciados, tendo na minha intervenção, reforçado a importância das medidas não farmacológicas, nomeadamente a alimentação e desporto.

### **3.10.2 Medição da pressão arterial**

Durante o período de estágio, um dos testes mais solicitados pelos utentes foi a medição da pressão arterial.

Para a correta medição deste parâmetro, antes da determinação devem ser colocadas algumas questões, nomeadamente se o utente caminhou durante algum período de tempo ou realizou algum esforço físico e se fumou ou bebeu café nos últimos 30 minutos. Caso estes aspetos se verifiquem, o utente deve descansar por um período de tempo de forma a obter resultados corretos.

Na farmácia Ferrer, a pressão arterial é medida com recurso a um esfigmomanómetro manual e um estetoscópio. Assim, o utente deve colocar o braço à altura do coração, sobre a mesa. O farmacêutico deverá atender aos valores indicados quando ouve o primeiro batimento cardíaco (correspondendo à pressão arterial sistólica) e quando deixa de se ouvir batimento cardíaco (correspondendo este valor à pressão arterial diastólica). Para obter a pulsação temos de recorrer a um aparelho elétrico de medição da pressão arterial, também existente na farmácia Ferrer, uma vez que o método de pulso ou carótida para esta medição não é fácil nem prática diária.

Para finalizar, o farmacêutico deve prestar aconselhamento ao utente de acordo com os valores obtidos e tendo em conta medidas não farmacológicas, como a promoção de um estilo de vida saudável e também promovendo o cumprimento dos regimes terapêuticos já instituídos.

### **3.10.3 Testes de deteção de infeções da orofaringe e do trato urinário**

A farmácia Ferrer disponibiliza dois testes de deteção de infeções. De forma a garantir uma maior privacidade, estes testes realizam-se num gabinete.

O teste de deteção de infeção da orofaringe NADAL® strep A test, constitui um método imunocromatográfico que permite detetar de forma qualitativa e rápida a presença do antigénio do Streptococcus do grupo A numa amostra de esfregaço da orofaringe, recolhida com recurso a uma zaragatoa. (25)

O teste de deteção de infeção urinária, por sua vez, COMBUR5 Test® HC, permite a determinação de forma qualitativa de cinco parâmetros: glucose, leucócitos, nitritos, proteínas e sangue, numa amostra de urina. (26)

No caso de o resultado ser positivo, é fornecido ao utente um cartão com o resultado do teste e realizado o encaminhamento para o médico. No fim de 48h/72h o utente é monitorizado sendo contactado para que se tome conhecimento do seu estado de saúde e quais as indicações recebidas pelo médico.

Durante o meu período de estágio, assisti à realização de um teste de urina em que o resultado foi positivo tendo sido realizados os procedimentos acima mencionados.

### **3.10.4 Administração de injetáveis**

Outro dos serviços executados na farmácia comunitária é a administração de medicamentos injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação. Segundo a Deliberação n.º

139/CD/2010, de 21 de outubro e a Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro, têm de ser cumpridos vários requisitos para a administração de vacinas nas farmácias, nomeadamente: (27, 28)

- Este serviço é da responsabilidade do Diretor Técnico e deve ser executado por farmacêuticos habilitados com formação complementar específica reconhecida pela OF.
- A farmácia deve dispor de um gabinete de atendimento personalizado para a prestação deste serviço, equipado com o equipamento e material necessário:
  - Marquesa ou cadeira reclinável;
  - Armário para arrumação do material a utilizar no procedimento;
  - Superfície de trabalho para preparação do injetável;
  - Contentores para resíduos, nomeadamente para recolha de material cortoperfurante e para recolha do material contaminado;
  - Contentor para resíduos com tampa e pedal;
  - Desinfetante de mãos, desinfetante de superfície, álcool a 70°, compressas, luvas e pensos rápidos. (27, 28)
- A farmácia deve registar os dados correspondentes a cada administração de vacinas ou injetáveis. Para arquivo destes registos a farmácia possui um dossier apropriado.
- A farmácia deve possuir os equipamentos e meios necessários para tratamento urgente de uma reação anafilática que possa surgir após a administração do injetável, nomeadamente:
  - Adrenalina 1:1000 (1 mg/mL);
  - Oxigénio com debitómetro a 15 L/min;
  - Ressuscitadores auto-insufáveis com reservatório de vários tamanhos e com as respetivas máscaras faciais;
  - Mini-nebulizador com máscara e tubo;
  - Soro fisiológico (para administração intravenosa);
  - Salbutamol (solução para inalação);
  - Hidrocortisona e prednisolona (para administração injetável);

- Esfigmomanómetro;
- Estetoscópio. (27, 28)

Na farmácia Ferrer apenas são administradas vacinas fora do PNV (Plano Nacional de Vacinação). Existem duas farmacêuticas com habilitação para este serviço. As vacinas mais solicitadas são a vacina da gripe, vacina pneumocócica e HPV (Papiloma Vírus Humano).

Relativamente aos medicamentos injetáveis é sempre explicado ao utente como deve ser feita a administração, no entanto a farmácia Ferrer também realiza este procedimento. Durante o meu período de estágio, presenciei a administração de uma heparina de baixo peso molecular, Levonox®.

### **3.10.5 Entrega ao domicílio**

A Farmácia Ferrer disponibiliza este serviço aos seus utentes, garantindo assim que toda a população tem acesso à medicação de que necessita e com maior comodidade. Para que o utente receba no seu domicílio a medicação que deseja deverá então entrar em contacto com a farmácia a partir de qualquer um dos seus contactos, sendo depois acrescida uma taxa ao preço final dos produtos que pretenda adquirir. No caso de o medicamento desejado ser classificado como MSRM, o utente encontra-se obrigado à apresentação de receita médica para que o medicamento lhe possa ser dispensado. (29)

Assim, os dados pedidos ao utente são: nome, morada e contacto telefónico para poder esclarecer informações e qualquer dúvida existente. O registo de todas as entregas ao domicílio efetuadas é guardado num dossier.

### **3.10.6 Programa Troca de Seringas**

O projeto troca de seringas tem como objetivo principal a redução da transmissão endovenosa e sexual de infeções entre utilizadores de drogas injetáveis. (30)

O programa funciona da seguinte forma: por cada 2 seringas usadas depositadas no contentor deve ser entregue um kit que contém 2 seringas com agulha, 2 toalhetes desinfetantes, 2 filtros, 2 recipientes, 2 carteiras de ácido cítrico, 2 ampolas de água bidestilada e 1 preservativo.

No caso de o utilizador não ter seringas para troca não lhe deve ser negado o kit, no entanto o princípio do programa é a troca por troca.

Este serviço não está sujeito a nenhum pagamento por parte da farmácia para a aquisição de kits ao distribuidor, nem por parte do utilizador à farmácia. (30, 31)

Este serviço e a intervenção farmacêutica são comparticipados pelo SNS, tendo essa comparticipação o valor de 2,40€ por cada troca de kit efetuada na farmácia.

### **3.10.7 Preparação Individualizada da Medicação**

A preparação individualizada da medicação é um serviço que se destina principalmente a:

- Utentes com dificuldades na toma de medicamentos;
- Utentes identificados pelo farmacêutico devido às suas características – exemplo: pessoas com limitações físicas, dificuldades cognitivas ligeiras, utentes que apresentem não adesão à terapêutica de forma não intencional ou com pouca autonomia;
- Utentes com regimes terapêuticos complexos;
- Utentes cuja terapêutica está a cargo de um cuidador que tenha dificuldades na gestão da medicação;
- Utentes polimedicados de forma crónica. (32)

Antes da preparação da medicação são preenchidos todos os documentos inerentes ao utente e dispositivo onde é colocada a medicação de forma individualizada, sendo que por cada preparação realizada (de carácter mensal, na maioria dos casos), cada dispositivo possui um número de lote, identificação do utente, de todos os medicamentos que integram os alvéolos e da farmácia para que possa ser mais fácil o contacto em caso de necessidade.

No final da preparação da medicação, todos os dispositivos são verificados por um segundo farmacêutico, de forma a garantir que não existem medicamentos nos locais errados, que toda a medicação se encontra de acordo com o esquema terapêutico do doente e são verificados os lotes e validades dos medicamentos.

A preparação de medicamentos de forma individualizada apresenta algumas limitações visto que apenas podem ser acondicionadas formas orais sólidas e que não percam a sua estabilidade quando retiradas do blister. Assim, estão excluídos todos os medicamentos higroscópicos, como formas dispersíveis, orodispersíveis, efervescentes, bucais ou sublinguais, liofilizados orais e pastilhas e medicamentos que necessitem de refrigeração. (32)

Durante o período de estágio, estive várias vezes envolvida no processo de preparação individualizada da medicação, o que me permitiu perceber toda a dinâmica do processo.

### **3.11 Preparação de medicamentos manipulados**

A farmácia Ferrer apresenta um padrão de preparação de medicamentos manipulados algo frequente, tarefa que tive oportunidade de observar e executar diversas vezes. Note-se que se entende por manipulado, “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparada e dispensada sob a responsabilidade de um Farmacêutico”. (33)

A manipulação de medicamentos torna-se necessária em casos em que não existe disponível no mercado uma terapia medicamentosa que satisfaça as necessidades específicas de um determinado doente, tendo por isso de ser adaptada. (34)

A preparação de medicamentos manipulados, tem início com a receção na farmácia de uma receita médica obrigatória, na qual consta o medicamento manipulado a ser preparado.

É no laboratório da farmácia Ferrer que se realiza a preparação dos medicamentos manipulados e que se encontra todo o material necessário, bem como todas as matérias primas.

De forma, a auxiliar a preparação da medicação a farmácia Ferrer dispõe nas suas instalações da Farmacopeia Portuguesa IX, bem como do Formulário Galénico Português e ainda dossiers com material de apoio nomeadamente com informações pedidas ao LEF- Laboratório de Estudos Farmacêuticos, entidade integrante da ANF e ainda dossiers com as fichas de informação de todas as matérias-primas, às quais é anexada a ficha de receção das mesmas e onde também é registada a quantidade utilizada para cada preparação realizada.

A preparação de medicamentos manipulados engloba os seguintes procedimentos: receção da receita; análise e estudo da formulação; preparação do material necessário, matérias primas, e desinfeção da bancada para início da manipulação; acondicionamento e rotulagem do manipulado; realização da ficha de preparação que inclui o cálculo do preço do manipulado; anotação no copião de receituário; limpeza e desinfeção do local de manipulação.

Os medicamentos manipulados em que tive oportunidade de participar ativamente, nomeadamente através de recolha de informação, preenchimento da ficha de preparação e auxílio na preparação de alguns medicamentos, sempre sob supervisão, foram:

- Papéis medicamentosos de fosfato de sódio di-básico anidro
- Papéis medicamentosos de biotina
- Suspensão oral de trimetoprim a 1% (m/V)
- Solução alcoólica de ácido bórico à saturação
- Pomada de ácido salicílico a 5%
- Creme de permetrina a 5%

### **3.11.1 Copião de receituário**

O copião de receituário assume-se como um livro onde devem ser registadas todas as preparações realizadas. A preparação de medicamentos manipulados deve ser realizada com prescrição médica. Neste livro são registadas informações como: lote do medicamento manipulado; nome do medicamento manipulado e respetiva composição; preço do medicamento manipulado; nome e contacto do utente e nome do médico prescriptor.

### **3.11.2 Cálculo do preço dos medicamentos manipulados e participações associadas**

O cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. (35)

Para a elaboração do cálculo do preço dos manipulados pode ter-se em conta a seguinte equação:

$$(A + B + C) \times 1,3 + IVA \text{ (a taxa em vigor)}$$

Sendo:

A – Valor dos honorários, com base no Fator F (5,05€ no ano de 2020);

B – Valor das matérias-primas;

C – Valor do material de embalagem.

Para o valor dos honorários contribui não só o Fator F, definido de forma anual pelo Instituto Nacional de Estatística (INE), mas também a quantidade de medicamento preparada, de acordo com as tabelas em Anexo na portaria anteriormente referida. (35)

Os medicamentos manipulados sujeitos a regime de participação são os constantes em anexo no Despacho n.º 18694/2010, sendo que no número 7 do mesmo diploma consta que a participação será de 30% do respetivo preço. (36)

Desde 26 de fevereiro, os medicamentos manipulados participados pelo SNS apenas são aceites se dispensados através dos respetivos códigos CNP. Assim, tendo por base o Despacho n.º 18694/2010 foram codificados 168 medicamentos manipulados passíveis de participação pelo SNS.

### **3.12. Contabilidade e Gestão**

De forma a que o estado pague as participações, a farmácia deve enviar até ao dia 10 do mês seguinte, para o Centro de Conferência de Faturas (CCF), os seguintes documentos:

- Receitas médicas manuais ou materializadas e nas quais figuram os medicamentos alvo de participação, com o impresso adequado no verso e respetiva assinatura do utente;
- Informação relativa às prescrições desmaterializadas (RSP);
- Fatura, em duplicado;
- Notas de débito/crédito, caso existam e em duplicado;
- Relação resumo de lotes;

- Verbetes de identificação dos lotes.

As receitas são organizadas em lotes, sendo que cada lote possui um máximo de 30 receitas. No que diz respeito a receitas médicas eletrónicas, as mesmas não são enviadas uma vez que o envio é realizado de forma automática, sendo apenas enviados os restantes documentos.

À semelhança do SNS, existem algumas entidades privadas que participam a compra de medicamentos aos utentes que beneficiem do respetivo subsistema de saúde. O mesmo pode ser verificado no caso de companhias de seguro, existindo, para algumas, modelos de receitas específicos. Importa ressaltar que cada uma destas entidades tem procedimentos próprios.

Exemplo de algumas dessas entidades são:

- Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas – SBSI;
- Caixa Geral de Depósitos – CGD;
- Médis/Médis-CTT;
- Multicare;
- Sávida;
- Seguradoras Unidas;
- Liberty Seguros;
- Fidelidade Mundial.

No momento do atendimento, o farmacêutico deve selecionar através do separador “Planos” a participação aplicável, uma vez que só desta forma é possível obter todos os documentos necessários para o envio no momento da faturação, garantindo que a farmácia recebe o valor da participação.

### **3.12.1 Metodologia Kaizen**

A palavra “Kaizen” significa melhoria ou mudança para melhor, tendo a sua aplicação tido origem no sistema de gestão do grupo automóvel Toyota. (37)

Em Portugal, a implementação desta filosofia é liderada pelo Kaizen Institute, cuja origem figura na Suíça, tendo sido fundado em 1985. O instituto em questão dispõe de escritórios em Lisboa e Porto, trabalhando com os mais diversos setores da sociedade. (37)

A metodologia Kaizen tem como objetivos a excelência operacional, traduzida num aumento da produtividade e motivação dos colaborares, bem como a melhoria da qualidade dos produtos e

serviços, acompanhada por uma redução do desperdício e tempo despendido em tarefas acessórias.

Deste modo, a sua implementação permite focar toda a atenção nas necessidades e satisfação do utente, uma vez que a disposição e organização espacial da farmácia e dos elementos que a compõem é meticolosamente estudada, por forma a que todos os aspetos essenciais ao atendimento se conjuguem de forma harmoniosa. A farmácia Ferrer utiliza a metodologia Kaizen no seu dia a dia de modo a reduzir desperdício e a uma melhoria contínua nos seus procedimentos. Como exemplos, a farmácia Ferrer possui uma secção denominada Cockpit, localizada na zona imediatamente anterior aos balcões de atendimento, na qual figuram os medicamentos mais frequentemente solicitados pelos utentes, o que possibilita que o tempo investido no processo de recolha dos produtos seja mínimo, direcionando assim toda a atenção para o utente. Verifica-se, ainda, a existência de diversos quadros de interesse, concentrados em espaço especificamente reservado para o efeito, nos quais constam os objetivos semanais/mensais da farmácia, tarefas a ser executadas e progressão das mesmas, identificação clara de toda a equipa e campanhas promocionais em vigor. Devo ainda referir que todos os materiais utilizados (agrafadores, furadores, bancos de apoio, dossiers, consumíveis, multibancos, entre outros) se encontram devidamente assinalados, por forma a que os operadores os localizem fácil e rapidamente, investindo a maior percentagem do seu tempo na promoção da saúde e bem-estar dos utentes. Verifica-se, ainda a demarcação de vários espaços na farmácia para diferentes situações, como é o caso da receção de mercadoria.

### **3.13. Secção de Ortopedia, Geriatria e Lesões Desportivas**

A farmácia Ferrer disponibiliza aos seus utentes um espaço exclusivamente destinado a três importantes e distintas áreas dos cuidados em saúde – ortopedia, geriatria e lesões desportivas.

Trata-se de um espaço de dimensão considerável, o qual permite a existência de uma grande variedade de produtos (atente-se na presença de marcas comerciais tão distintas como a Scholl, ISDIN-Ureadin, ARCOPÉDICO®, URGO, PEDI-RELAX, HARTMANN-MoliMed®, HARTMANN-Tiritas ou Hansaplast) destinados às mais diversas valências e necessidades inerentes à componente ortopédica. Assume-se como aspeto de particular relevância, a coleção de calçado ortopédico e para diabéticos disponibilizada aos utentes que visitam este espaço, a qual se caracteriza pelo conforto, estética e respeito pelas necessidades podológicas e ortopédicas.

Podemos encontrar, neste espaço, uma secção reservada a itens utilizados numa situação de lesões desportivas, bem como os destinados ao cuidado geriátrico, onde figuram produtos por vezes menos frequentes num contexto de farmácia comunitária, designadamente cadeiras de rodas, andarilhos, muletas, cintas, almofadas anatomicamente adaptáveis, meias de compressão, colares cervicais, entre muitos outros.

Com o intuito de assegurar um aconselhamento de excelência, um dos membros pertencentes aos recursos humanos lidera a gestão e atendimento da zona em questão, possuindo para isso formação focada nos cuidados geriátricos e lesões desportivas diversas.

A existência desta secção permite alargar as valências da atuação farmacêutica e uma grande comodidade e benefício para os utentes.

### **3.14. A Farmácia Comunitária em tempos de pandemia Covid-19**

Apesar de todos os medos, dúvidas e inseguranças motivados pela situação pandémica vivida, as farmácias comunitárias estiveram sempre na linha da frente no combate à Covid-19, não só pelo facto de contactarem com casos suspeitos, visto que os utentes recorrem com frequência à farmácia para resolver afeções respiratórias, mas também pelo papel interventivo de sensibilização da população a adotar comportamentos preventivos e de etiqueta respiratória.

Neste sentido, houve um esforço enorme por parte das farmácias para conseguirem continuar a prestar cuidados de saúde à população, não pondo em risco a saúde dos seus profissionais.

Na Farmácia Ferrer, a Dr<sup>a</sup> Sílvia Rodrigues, Diretora Técnica, refere que num período de 24 horas, teve de tomar várias decisões importantes e implementar diversas mudanças.

Assim, ao nível de gestão da equipa, durante o período de estado de emergência, surgiram as equipas em espelho, ou seja, os profissionais foram divididos em duas equipas que trabalhavam em horários alternados, nunca se encontrando, de forma a minimizar o risco de infeção. Houve também necessidade de gerir questões associadas a baixas e de apoio à família.

A gestão do espaço foi também uma realidade importante, visto que teve de ser feita uma reorganização da zona de atendimento de modo a conseguir o distanciamento de segurança e minimizar o mais possível o contacto das pessoas com os expositores.

Foi necessário adquirir material de segurança para a equipa, nomeadamente máscaras, luvas, álcool-gel e também foram colocados acrílicos nos balcões de atendimento. A aquisição destes materiais foi uma tarefa difícil, visto que numa fase inicial, os recursos existentes eram bastante escassos.

Neste contexto, foram estipulados mecanismos de desinfeção, tanto pessoal que consiste na desinfeção das mãos, balcões, canetas, teclado e multibanco a cada atendimento e de forma frequente ao longo do dia, como do espaço, existindo a obrigatoriedade de desinfeção da zona de atendimento (Front office) e do back-office duas vezes por dia.

Verificou-se também a necessidade de adaptação do horário de atendimento face à realidade, sendo que durante o estado de emergência, a farmácia Ferrer encerrava uma hora no período de almoço para desinfeção.

Este contexto de pandemia alterou a realidade do processo de comunicação, levando à utilização das novas tecnologias, assistindo-se a um aumento das entregas ao domicílio que neste período foram realizadas por duas vias: entrega pela farmácia ou pelos CTT.

Os serviços prestados pela farmácia, como a medição da tensão arterial, colesterol, triglicéridos e glicémia estiveram indisponíveis durante o estado de emergência, tendo sido retomados no princípio do mês de junho, com algumas adaptações, nomeadamente a existência de um acrílico na mesa de realização dos testes, uso obrigatório de máscara e no caso da medição da tensão arterial é colocada uma manga de plástico de utilização única no braço do utente.

Durante o estado de emergência surgiu também a “Operação Luz Verde”, em funcionamento de forma gratuita durante este período, o serviço é articulado entre farmacêuticos hospitalares e comunitários, em conjunto com os distribuidores farmacêuticos e com o apoio das Ordens dos Médicos e dos Farmacêuticos, garantindo a continuidade da terapêutica a doentes oncológicos, com VIH/sida ou esclerose múltipla, entre outras patologias, sem que estes tenham que se deslocar ao hospital, minimizando assim o risco de contágio. A entrega da medicação é articulada pela Linha de Apoio ao Farmacêutico (LAF) e efetuada pela farmácia escolhida pelos doentes, que assegura sempre o serviço de entrega ao domicílio, a título individual ou em articulação com os municípios, juntas de freguesia e outras entidades do setor social ou se o utente pretender pode deslocar-se até à farmácia.

Apesar do fim do estado de emergência quem assim entender, pode pedir a entrega dos seus medicamentos ao seu hospital, farmácia ou através da linha 1400 (chamada gratuita), sendo a dispensa da medicação articulada pela Linha de Apoio ao Farmacêutico (LAF) e efetuada pela farmácia escolhida pelos utentes. (38)

Considero que a Covid-19 veio por à prova a capacidade das farmácias se reinventarem para continuarem a assegurar a qualidade dos cuidados de saúde prestados sem colocar em risco a população, acalmando as inseguranças dos utentes e sendo a primeira linha para o esclarecimento das suas dúvidas. Pela minha experiência durante o estágio, considero que este período de adversidade só veio demonstrar ainda mais a importância das farmácias e que estas reúnem todas as condições físicas, tecnológicas e profissionais competentes para prestar apoio à população e se articularem cada vez mais com o SNS.

### **3.15. Conclusões**

O estágio em farmácia comunitária constituiu um período de intenso crescimento, aprendizagem e consciencialização para as diferentes áreas de intervenção farmacêutica, sendo que foi possível pôr em prática alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, mas que em muitas circunstâncias me desafiou a ir além desses conhecimentos.

Neste sentido, considero que esta aprendizagem não teria sido possível sem uma equipa que me fizesse sentir integrada desde o primeiro dia e que colocando-me responsabilidades, esteve sempre pronta a auxiliar-me, a transmitir-me conhecimentos e a corrigir os meus erros. Assim sendo, apresento o meu mais profundo agradecimento, respeito e carinho para com a equipa em questão, com especial destaque para a Dr<sup>a</sup>. Sílvia Rodrigues, que se mostrou permanentemente incansável no que concerne à integração, interajuda e veiculação de conhecimento.

### 3.16. Referências Bibliográficas

1. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. Ordem dos Farmacêuticos. 3º edição ed2009.
2. Diário da República. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. 2007. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A\\_DL\\_307\\_2007\\_6ALT.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf).
3. Diário da República. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. 2006. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/540387>.
4. Diário da República. Lei n.º 11/2012, de 8 de março. 2012. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/542271>.
5. Diário da República. Decreto-Lei 20/2013, de 14 de fevereiro. 2013. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/258706>.
6. Portaria no 195-C/2015 de 30 de junho. Diário da República. 2015;1a série (No 125). Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/67644326>.
7. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1998 [citado 11 de junho de 2020], 1-9. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676\\_175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676_175988472c14020.pdf).
8. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.[Internet]. 2018 [citado 11 de julho de 2020]; Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790).
9. Diário da República. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. 2015. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/69879391>.
10. Diário da República. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. 1993. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/585178>.
11. Diário da República. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. 1994. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/619306>.
12. Diário da República. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. 2007. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1\\_Desp\\_17690\\_2007.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf).
13. Diário da República. Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de agosto. 2005. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/243692>.
14. INFARMED I.P. Deliberação No 1/CD/2015. 2015.
15. Diário da República. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. 2012. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A2\\_DL\\_171\\_2012.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A2_DL_171_2012.pdf).
16. Diário da República. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro. 2008. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/439403>.
17. Diário da República. Decreto-Lei n.º 62/2017, de 9 de Junho. 2017. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/107495709>.
18. Diário da República. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. 2003. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/693251>.

19. Diário da República. Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. 2015. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/67541745>.
20. Diário da República. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. 2009. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/494558>.
21. INFARMED. Dispositivos médicos na farmácia.[Internet].[citado 11 de julho de 2020]; Disponível em: [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivosmedicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos\\_medicos\\_farmacia](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivosmedicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia).
22. Diário da República. Decreto-Lei n.º 75/2016 de 8 de novembro. 2016. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/75688299>.
23. Diário da República. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. 2007. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/629418>.
24. Diário da República. Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. 2018. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/115006162>.
25. Nal-von minden. NADAL® Strep A teste 20 testes cassete.[Internet].[citado 11 de julho de 2020]; Disponível em: <https://www.nal-vonminden.com/pt/nadalr-strep-a-teste-1x20-testescassete.html>.
26. Roche. Tiras Combur 5 Test® HC.[Internet].[citado 11 de julho de 2020]; Disponível em: <https://www.roche.pt/corporate/index.cfm/diagnosticos/poc/autocontrolo/combur-5-testhc/>.
27. INFARMED. Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro. 2010. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139\\_CD\\_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a).
28. INFARMED. Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro. 2010. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Delibera%C3%A7%C3%A3o\\_145\\_CD\\_2010.pdf/ead66219-e91f-49db-a12a-5f60e2399a56](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Delibera%C3%A7%C3%A3o_145_CD_2010.pdf/ead66219-e91f-49db-a12a-5f60e2399a56).
29. Diário da República. Portaria n.º 1427/2007, de 2 de novembro. 2007. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/629431>.
30. Diário da República. Portaria n.º 301-A/2016, de 30 de novembro. 2016. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/105283970>.
31. ANF. Programa de troca de seringas nas farmácias (PTS): Fluxograma de intervenção na farmácia. 2017 [citado 11 de julho de 2020]; Disponível em: [https://spms.min-saude.pt/wpcontent/uploads/2017/12/2017.07.19\\_PTS\\_Fluxograma2017.pdf](https://spms.min-saude.pt/wpcontent/uploads/2017/12/2017.07.19_PTS_Fluxograma2017.pdf).
32. Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral para Preparação Individualizada de Medicação.[Internet]. 9 de outubro de 2018 [citado 11 de julho de 2020]; Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf).
33. Diário da República. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. 2004. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/261875>.
34. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma específica sobre manipulação de medicamentos. 2018.
35. Diário da República. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. 2004. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/517633>.

36. Diário da República. Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro. 2010. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A01\\_Desp\\_18694\\_2010doc.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A01_Desp_18694_2010doc.pdf).
37. About Us. KAIZEN INSTITUT. Disponível em: <https://in.kaizen.com/>.
38. Farmacêuticos Od. Operação Luz Verde. Abril 2020.