



Stéphanie Mendes Mota

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Iatrogenia de Quinolonas: Uma Análise de Notificações Espontâneas”  
referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. João Maia, da Dra. Catarina Coelho  
e do Professor Doutor Carlos Alves e apresentados à Faculdade de Farmácia da  
Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de  
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Stéphanie Mendes Mota

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Introgenia de Quinolonas: Uma Análise de Notificações Espontâneas”  
referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. João Maia, da Dra. Catarina Coelho  
e do Professor Doutor Carlos Alves e apresentados à Faculdade de Farmácia da  
Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de  
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

*Eu, Stéphanie Mendes Mota, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2013167646, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Introgenia de quinolonas: uma análise de notificações espontâneas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.*

*Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referida na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.*

*Coimbra, 11 de julho de 2018.*

Stéphanie Mendes Mota

## Agradecimentos

A concretização deste documento não seria possível sem a colaboração de diversas pessoas. Assim, gostaria de expressar a minha sincera gratidão e apreço,

Ao Professor Doutor Carlos Alves, pela disponibilidade, prontidão e ajuda na realização da monografia.

Ao Dr. João Maia, pela boa disposição, por me ter acolhido e permitido a experiência na Farmácia Machado.

A toda a restante equipa da Farmácia Machado, pela receção calorosa, pela integração e carinho, pelos conhecimentos e experiência transmitidos e pela dedicação, respondendo sempre às minhas questões incessáveis.

À Dr.<sup>a</sup> Catarina Coelho, Dr.<sup>a</sup> Paula Costa, Dr.<sup>a</sup> Isabel Craveiro, Dr.<sup>a</sup> Emília Correia, Dr.<sup>a</sup> Fátima Almiro, Dr.<sup>a</sup> Cláudia Carqueija e toda a equipa da Farmácia Central pelo carinho, pela partilha de experiências e conhecimentos, pelo apoio e motivação.

Às minhas colegas de estágio pelo companheirismo e experiências partilhadas.

À minha colega de quarto pelas suas palavras de alento e motivação.

Aos meus familiares e amigos pelo apoio incondicional e estímulo constante.

Ao Tiago, por tudo.

A todos, o meu muitíssimo obrigada!

*“Do what you do so well that they will want  
to see it again and bring their friends”*

*Walt Disney*

## Resumo

O presente documento foi elaborado no âmbito da unidade curricular “Estágio Curricular” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas para ser apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra com vista à obtenção do grau de Mestre.

O documento divide-se em três partes contemplando a monografia, intitulada “Iatrogenia de quinolonas: uma análise de notificações espontâneas” e realizada sob orientação do Professor Doutor Carlos Alves, bem como os relatórios referentes aos estágios realizados em farmácia comunitária, na Farmácia Machado sob orientação do Dr. João Maia, e em farmácia hospitalar, na Administração Regional de Saúde do Centro sob orientação da Dr.<sup>a</sup> Catarina Coelho.

A monografia foi realizada com base em revisão bibliográfica de literatura relevante para o tema e na análise de notificações espontâneas de reações adversas aos antibióticos pertencentes à classe das quinolonas reportadas à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra, AIBILI (Associação para Investigação Biomédica em Luz e Imagem), num horizonte temporal de cinco anos. As quinolonas são uma classe de antibióticos sintéticos de amplo espectro que atuam por inibição da síntese do ADN, amplamente utilizadas no tratamento de infeções bacterianas, o que incitou ao incremento de resistências a este grupo. Para análise da iatrogenia provocada por estes fármacos, foram consideradas 29 notificações espontâneas contendo 51 eventos adversos. Os casos foram caracterizados tendo por base critérios de validação primários (descrição da(s) RAM(s), identificação do(s) medicamento(s) suspeito(s), identificação do doente e do notificador) e secundários (gravidade, causalidade e conhecimento prévio). O fármaco mais frequentemente suspeito foi a ciprofloxacina (n=19; 65,52%). Do total de notificações, 6,90% continham eventos adversos simultaneamente graves, desconhecidos e com relação pelo menos provável com o medicamento suspeito, facto que traduz a importância da NE na geração de novo conhecimento acerca do perfil de segurança dos medicamentos. O desenvolvimento de novas quinolonas aliado ao conhecimento gerado nesta área permitem um alargamento de opções terapêuticas e do perfil de segurança dos medicamentos comercializados.

Os relatórios de estágio possuem estrutura de uma análise SWOT (*Strengths*, Forças; *Weaknesses*, Fraquezas; *Opportunities*, Oportunidades e *Threats*, Ameaças), relativamente à minha opinião pessoal acerca da adequação do plano curricular face às perspetivas profissionais futuras, aos conhecimentos adquiridos neste primeiro contacto com a prática profissional, às atividades desenvolvidas no seio dessas instituições e aos seus *modi operandi*. Desta

observação concluiu-se que, apesar do serviço de excelência prestado por estas entidades, existem aspectos que poderão ser melhorados.

**Palavras-chave:** quinolona; resistência bacteriana; iatrogenia medicamentosa; farmacovigilância; farmácia comunitária; automedicação; indicação farmacêutica; cuidados farmacêuticos; farmácia hospitalar; cuidados de saúde primários.

## Abstract

This document was written within the scope of the curricular unit “Internship” of the Masters in Pharmaceutical Sciences to be presented to the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra to obtaining a Master's degree.

The document is divided into three parts, including the monograph entitled "*Iatrogenesis of quinolones: an analysis of spontaneous reports*" and conducted under the guidance of Professor Dr. Carlos Alves, as well as the reports on the internships in community pharmacy at guidance of Dr. João Maia, and in hospital pharmacy, in the Regional Health Administration of the Center under the guidance of Dr. Catarina Coelho.

The monograph was carried out based on literature review relevant to the topic and on the analysis of spontaneous reports of adverse reactions to the quinolone class antibiotics reported to the Pharmacovigilance Unit of Coimbra, AIBILI (Association for Biomedical Research in Light and Image), over a five-year time horizon. Quinolones are a class of broad-spectrum synthetic antibiotics that act by inhibiting DNA synthesis, widely used in the treatment of bacterial infections, which prompted the increase of resistance to this group. For the analysis of the iatrogenicity caused by these drugs, 29 spontaneous reports containing 51 adverse events were considered. The cases were characterized based on primary validation criteria (description of the ADR(s), identification of the suspected drug(s), patient and notifier identification) and secondary (severity, causation and previous knowledge). The most frequently suspected drug was ciprofloxacin (n=19; 65.52%). Of the total notifications, 6.90% contained simultaneously serious adverse events, unknown and with least probable relation with the suspected drug, which reflects the importance of NE in generating new knowledge about the safety profile of the drugs. The development of new quinolones combined with the knowledge generated in this area allows an extension of therapeutic options and the safety profile of marketed drugs.

The internship reports have the structure of a SWOT (Strengths, Weaknesses, Weaknesses, Opportunities, Threats, Threats) analysis, regarding my opinion about the adequacy of the curricular plan vis-à-vis future professional perspectives, the knowledge acquired in this first contact with professional practice, the activities carried out within these institutions and their *modi operandi*. From this observation it was concluded that, despite the excellent service provided by these entities, there are aspects that can be improved.

**Key words:** quinolone; bacterial resistance; drug iatrogenia; pharmacovigilance; community pharmacy; self-medication; pharmaceutical indication; pharmaceutical care; hospital pharmacy; primary health care.



## Índice de abreviaturas, siglas e acrónimos

<b>AA</b>	Armazéns Avançados
<b>ACES</b>	Agrupamentos de Centros de Saúde
<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>AIBILI</b>	Associação para Investigação Biomédica em Luz e Imagem
<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>AINE</b>	Anti-Inflamatório Não Esteroide
<b>AO</b>	Assistente Operacional
<b>ARS</b>	Administração Regional de Saúde
<b>ATC</b>	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
<b>BHE</b>	Barreira Hematoencefálica
<b>CEE</b>	Comunidade Económica Europeia
<b>CFT</b>	Comissão de Farmácia e Terapêutica
<b>CHUC</b>	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
<b>CMI</b>	Concentração Mínima Inibitória
<b>CRI</b>	Centro de Respostas Integradas
<b>DCI</b>	Denominação Comum Internacional
<b>DGAV</b>	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
<b>DGS</b>	Direção Geral de Saúde
<b>DICAD</b>	Divisão de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências
<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
<b>EARS-Net</b>	<i>European Antimicrobial Resistance Surveillance Network</i>
<b>ECDC</b>	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
<b>EEE</b>	Espaço Económico Europeu
<b>EFSA</b>	Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar
<b>EMA</b>	Agência Europeia do Medicamento
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>FIFO</b>	<i>First-In, First-Out</i>
<b>FM</b>	Farmácia Machado
<b>GABA</b>	Ácido Gama-Aminobutírico
<b>HTS</b>	<i>High-Throughput in vitro Screening</i>
<b>ICH</b>	Conferência Internacional de Harmonização

<b>ICI</b>	Imperial Chemical Industry
<b>IF</b>	Indústria farmacêutica
<b>IM</b>	Intramuscular
<b>INCM</b>	Imprensa Nacional – Casa da Moeda
<b>INFARMED</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
<b>INR</b>	Índice Internacional Normalizado
<b>IPO-C</b>	Instituto Português de Oncologia de Coimbra
<b>IV</b>	Intravascular
<b>IVA</b>	Imposto sobre o Valor Acrescentado
<b>LASA</b>	<i>Look-Alike, Sound-Alike</i>
<b>LPCC</b>	Liga Portuguesa Contra o Cancro
<b>MAM</b>	Medicamentos de Alerta Máximo
<b>marAB</b>	<i>Multiple Antibiotic Resistance</i>
<b>MedDRA</b>	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
<b>MFS</b>	<i>Major Facilitator Superfamily</i>
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
<b>MSRM</b>	Medicamento Sujeito a Receita Médica
<b>NE</b>	Notificação Espontânea
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>pb</b>	Pares de bases
<b>PDA</b>	<i>Personal Digital Assistant</i>
<b>PMQR</b>	<i>Plasmid-Mediated Quinolone Resistance</i>
<b>PNS</b>	Plano Nacional de Saúde
<b>PO</b>	<i>Per Os</i>
<b>PPCIRA</b>	Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Anti-microbianos
<b>PT</b>	<i>Preferred Terms</i>
<b>PTS</b>	Programa de Troca de Seringas
<b>PVA</b>	Preço de Venda ao Armazenista
<b>PVP</b>	Preço de Venda ao Público
<b>QL</b>	Quinolona
<b>Qnr</b>	Quinolone Resistance
<b>QRDR</b>	<i>Quinolone-Resistance Determining Region</i>

<b>RAM</b>	Reação Adversa a Medicamentos
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento
<b>RND</b>	<i>Resistance-Nodulation-Division</i>
<b>ROS</b>	<i>Reactive Oxygen Species</i>
<b>SASUC</b>	Serviços de Ação Social da Universidade de Coimbra
<b>SC</b>	Subcutânea
<b>SF-GFM</b>	Serviços Farmacêuticos do Gabinete de Farmácia e Medicamento
<b>SGICM</b>	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
<b>SIDA</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>SIV</b>	Viatura de Suporte Imediato de Vida
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SNF</b>	Sistema Nacional de Farmacovigilância
<b>SOC</b>	<i>System Organ Class</i>
<b>soxRS</b>	<i>Superoxide Response</i>
<b>SPMS</b>	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
<b>SUB</b>	Serviço de Urgência Básica
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
<b>TDT</b>	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
<b>UCC</b>	Unidade de Cuidados na Comunidade
<b>UCSP</b>	Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados
<b>UE</b>	União Europeia
<b>UF</b>	Unidade Funcional
<b>UFC</b>	Unidade de Farmacovigilância de Coimbra
<b>URAP</b>	Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados
<b>URF</b>	Unidade Regional de Farmacovigilância
<b>USF</b>	Unidade de Saúde Familiar
<b>USP</b>	Unidade de Saúde Pública
<b>UV</b>	Radiação Ultravioleta
<b>VHB</b>	Vírus da Hepatite B
<b>VHC</b>	Vírus da Hepatite C
<b>VIH</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana

# ÍNDICE

---

1	Monografia .....	1
1.1	Nota Introdutória .....	1
1.2	Enquadramento Histórico .....	2
1.3	Classificação .....	3
1.3.1	Primeira geração .....	3
1.3.2	Segunda geração.....	5
1.3.3	Terceira geração .....	7
1.3.4	Quarta geração.....	9
1.4	Mecanismo de ação.....	10
1.5	Resistência .....	12
1.5.1	Utilização de quinolonas na pecuária e seu impacto na saúde humana.....	12
1.5.2	Mecanismos de resistência às quinolonas .....	13
1.5.2.1	Mecanismos de resistência cromossómicos .....	13
1.5.2.2	Mecanismos de resistência mediados por plasmídeos .....	15
1.6	Indicações.....	16
1.7	Efeitos adversos.....	16
1.8	Farmacovigilância.....	18
1.8.1	Metodologia .....	19
1.8.2	Resultados .....	20
1.8.3	Discussão de Resultados .....	22
1.9	Considerações Finais.....	23
2	Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária .....	24
2.1	Nota Introdutória .....	24
2.2	Análise SWOT .....	25
2.2.1	Pontos Fortes .....	25
2.2.1.1	Localização .....	25
2.2.1.2	Relação com os Utentes .....	26
2.2.1.3	Formação Contínua.....	26
2.2.1.4	Serviços.....	28
2.2.1.5	Protocolos.....	29
2.2.1.6	Sistema Informático, Gestão e Organização .....	30
2.2.2	Pontos Fracos .....	31
2.2.2.1	Nomes Comerciais e Indicação Farmacêutica .....	31
2.2.2.2	Créditos.....	32

2.2.3	Oportunidades .....	33
2.2.3.1	Serviços Farmacêuticos e Serviços nas Farmácias.....	33
2.2.3.2	Medicamentos Manipulados .....	35
2.2.4	Ameaças .....	36
2.2.4.1	Medicamentos Esgotados.....	36
2.2.4.2	Diminuição do Preço dos Medicamentos .....	37
2.2.4.3	Locais de Venda de MNSRM.....	39
2.3	Caso Prático .....	40
2.4	Considerações Finais.....	41
3	Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar .....	42
3.1	Nota Introdutória .....	42
3.2	Análise SWOT .....	43
3.2.1	Pontos Fortes .....	43
3.2.1.1	Organização e gestão dos serviços farmacêuticos.....	43
3.2.1.2	Supervisão técnica da aquisição de medicamentos e dispositivos médicos ...	44
3.2.1.3	Distribuição.....	45
3.2.1.4	Prestação de Informações e Pareceres Técnicos.....	48
3.2.1.5	Protocolos.....	49
3.2.2	Pontos Fracos .....	50
3.2.2.1	Processos de aquisição ineficientes e limitativos.....	50
3.2.3	Oportunidades .....	50
3.2.3.1	Implementação de Armazéns Avançados.....	50
3.2.3.2	Início do circuito legal da metadona.....	51
3.2.4	Ameaças .....	51
3.2.4.1	Conjuntura socioeconómica .....	51
3.2.4.2	Estimativa de consumo difícil .....	52
3.3	Considerações Finais.....	53
4	Referências Bibliográficas.....	54
5	Apêndices.....	71
5.1	Apêndice 1. Estrutura base das quinolonas.....	71
5.2	Apêndice 2. Origem da primeira menção do termo “quinolona” .....	71
5.3	Apêndice 3. Síntese da cloroquina pela via Gould-Jacobs.....	72
5.4	Apêndice 4. Classificação das quinolonas .....	72
5.5	Apêndice 5. Mecanismo ação das quinolonas.....	75
5.6	Apêndice 6. Indicações terapêuticas das quinolonas.....	76
5.7	Apêndice 7. Origem das notificações espontâneas .....	90

5.8	Apêndice 8. Caracterização demográfica dos doentes.....	91
5.9	Apêndice 9. Medicamentos suspeitos.....	91
5.10	Apêndice 10. Indicação terapêutica das quinolonas suspeitas .....	92
5.11	Apêndice 11. Identificação das RAM notificadas.....	92
5.12	Apêndice 12. Caracterização das RAM.....	94
5.13	Apêndice 13. Rede de serviços da Administração Regional do Centro.....	95
6	Anexos.....	96
6.1	Anexo 1. Mecanismos de resistência às quinolonas.....	96
6.2	Anexo 2. Organograma da Administração Regional de Saúde do Centro .....	97
6.3	Anexo 3. Modelo de notificação da quebra da rede de frio .....	98
6.4	Anexo 4. Apresentação exposta na formação para enfermeiros.....	99

# I MONOGRAFIA

---

## 1.1 NOTA INTRODUTÓRIA

No início do século XX as doenças infecciosas representavam a maior causa de morte, sendo que as infecções causadas por bactérias representavam cerca de um terço dessas patologias. O desenvolvimento das sulfonamidas e, mais tarde, da penicilina em 1928, marcam o início da era dos antibióticos criando novas abordagens para o tratamento dessas doenças e reduzindo drasticamente a taxa de mortalidade <sup>1</sup>.

Desde então, muitos antibióticos foram isolados e identificados. De entre os vários protótipos explorados destacam-se, pela sua relevância, as quinolonas (QL). O termo “quinolona” é usado genericamente para referir-se à classe de antibióticos que inclui naftiridonas, quinolonas, quinazolininas e produtos relacionados <sup>2</sup> (**Apêndice I**). Esta é uma classe de antibióticos sintéticos cujo desenvolvimento começa com a descoberta acidental do ácido nalidíxico por Leshner, em 1962, enquanto produto secundário da síntese do composto antimalárico cloroquina <sup>3</sup>. O ácido nalidíxico foi amplamente usado para tratamento de infecções do trato urinário causadas por enterobactérias, embora vários microrganismos tenham desenvolvido resistência ao tratamento rapidamente. Isto fez com que esta classe fosse negligenciada até ao desenvolvimento das fluoroquinolonas, nas décadas de 1970 e 1980 <sup>4</sup>.

As fluoroquinolonas apresentam diversas características de antibióticos ideais, combinando elevada potência e amplo espectro de atividade, boa biodisponibilidade, formulações farmacêuticas para administração por via oral e intravenosa, altas concentrações plasmáticas, vasta distribuição indicando concentração nos tecidos e baixo risco de ocorrência de efeitos adversos <sup>5</sup>. Esta foi a razão do seu uso indiscriminado na veterinária, o que fez com que o aumento de resistências fosse um problema cada vez mais frequente <sup>2</sup>. A emergência e disseminação de bactérias multirresistentes constitui um sério problema de saúde pública, comprometendo o tratamento de várias enfermidades.

Muitos investigadores estudaram a relação estrutura-atividade com vista à obtenção de novos agentes antibacterianos otimizados e ao retardamento da resistência aos antibióticos, entre os quais as quinolonas, já que o mecanismo de resistência desenvolvido pelos microrganismos é influenciado pela estrutura molecular destes fármacos <sup>6</sup>. Como exemplo da redução do potencial de resistência através da alteração molecular do antibiótico pode citar-se a adição de um grupo metoxi na posição 8 do núcleo QL <sup>7</sup>, como é o caso da moxifloxacina.

No entanto, alguns destes compostos foram retirados do mercado após lançamento ou viram o seu desenvolvimento interrompido devido a efeitos adversos graves imprevistos <sup>4</sup>. Daqui surge a importância da farmacovigilância, enquanto ferramenta de saúde pública, para

identificar as reações adversas, quantificar a sua incidência, avaliar a gravidade e nexo de causalidade e prevenir os riscos do uso de medicamentos comercializados <sup>8</sup>.

## 1.2 ENQUADRAMENTO HISTÓRICO

O termo “quinolona” deriva de quinolina, o núcleo aromático presente nos alcalóides da quinquina e outros antimaláricos clássicos <sup>9</sup>. Este termo foi empregue pela primeira vez em 1949 por Price, que descreveu o ácido 1-metil-4-quinolona-3-carboxílico, produto de degradação de alcaloides tetrahidroxi-N-metilacridonas, a melicopina, a melicopidina e a melicopina <sup>10</sup> (**Apêndice 2**). Contudo, não foi atribuída nenhuma atividade biológica a este composto <sup>11</sup>.

Embora a primeira divulgação de QL com atividade antibacteriana date de 1960, resultado de um estudo levado a cabo por investigadores da Imperial Chemical Industry (ICI) <sup>11</sup>, a descoberta desta classe é atribuída a Lesher.

No final da década de 50, um grupo de investigadores da Sterling Drug (atualmente parte da SANOFI) liderado por Lesher, trabalhava na identificação de produtos de degradação e impurezas da síntese do composto antimalárico cloroquina. De entre esses subprodutos, caracterizaram um composto com atividade antibacteriana *in vitro*, o ácido 7-cloro-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolina-3-carboxílico, regioisómero de um intermediário da síntese da cloroquina (**Apêndice 3**). Este composto serviu de base para a síntese, em 1962, do ácido nalidíxico (uma 1,8-naftiridona), precursor das QL atuais <sup>11</sup>; <sup>12</sup> (**Apêndice 4**).

Devido à sua baixa concentração sérica e elevada concentração mínima inibitória (CMI 4-16mg/L), o ácido nalidíxico não podia ser utilizado no tratamento de infeções sistémicas <sup>4</sup>. Contudo, este fármaco demonstrava boa absorção e elevada concentração na urina o que, aliado à sua atividade contra algumas bactérias gram-negativas como a *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* e *Proteus spp.* <sup>6</sup>, motivou o seu uso para o tratamento de infeções urinárias em 1964 <sup>11</sup>. Embora originalmente limitado à utilização clínica nas infeções do trato urinário, o ácido nalidíxico viu ampliadas as suas aplicações na década de 1980 para o tratamento de diarreias causadas por *Shigella spp.* após desenvolvimento de resistência face à ampicilina e cotrimoxazol, antibióticos utilizados na época <sup>7</sup>; <sup>13</sup>. Porém, este composto apresentava algumas limitações no seu uso, tais como a frequente administração diária (quatro vezes ao dia), elevada tendência ao desenvolvimento de resistências por bactérias gram-negativas, fraca atividade contra bactérias gram-positivas, reações de fotossensibilidade e potencial para causar convulsões em doentes com distúrbios convulsivos <sup>6</sup>.

No início da década de 80, a evolução tecnológica permitiu a melhoria e agilização do processo de desenvolvimento de novos fármacos, deixando de depender exclusivamente de



ensaios *in vivo* e passando a incorporar nesse processo novas tecnologias tais como o *high-throughput in vitro screening* (HTS), a tecnologia combinatória e grandes bibliotecas de compostos. Por outro lado, o melhor conhecimento dos alvos moleculares permitiu o desenho de fármacos com base na sua estrutura e farmacodinamia <sup>14</sup>. A avaliação da relação estrutura-atividade foi amplamente usada na indústria farmacêutica, relacionando a estrutura química com as propriedades, efeito ou atividade biológica associada aos compostos e permitindo, desta forma, desenhar fármacos com propriedades comercialmente desejáveis <sup>15</sup>.

Assim, a escolha dos substituintes periféricos de QL e de 1,8-naftidironas (como o ácido nalidíxico), permitiu a otimização da potência da atividade biológica, do espectro de ação, da farmacocinética e do perfil de segurança.

A utilidade terapêutica desta classe aumentou consideravelmente, após a descoberta de que a substituição na posição 6 das 4-quinolonas ou das 1,8-naftiridonas com flúor, dando origem às fluoroquinolonas, e um grupo amina heterocíclico na posição 7, aumentava muito a sua potência antimicrobiana e ampliava o espectro microbiológico <sup>11</sup>.

O desenvolvimento desta nova geração de QL permitiu a expansão da aplicação clínica destes antibióticos que, até então, representavam a classe menos usada <sup>1</sup>.

### 1.3 CLASSIFICAÇÃO

Nos anos seguintes à introdução no mercado do ácido nalidíxico, inúmeros compostos foram lançados por outras empresas. A própria Sterling Drug desenvolveu a rosoxacina (primeira geração) e a amifloxacina (segunda geração) <sup>11</sup>. Com o crescente número de QL a chegar ao mercado, tornou-se necessário um sistema de classificação que categorizasse os compostos e facilitasse a sua identificação e prescrição <sup>16</sup>.

A classificação dos antibióticos pode ser feita com base em diversos critérios tais como a ordem cronológica de aprovação no mercado, estrutura química, espectro antibacteriano, farmacocinética, indicações, tolerabilidade e formas de administração <sup>17</sup>.

A classificação das QL por gerações é encontrada com frequência na literatura. Este sistema de classificação foi introduzido em 1997 e relaciona os membros de cada geração em termos de atividade antimicrobiana, onde cada nova geração corresponde a um maior espectro de ação <sup>16</sup>.

#### 1.3.1 Primeira geração

O ácido oxolínico, a cinoxacina, a rosoxacina, o ácido pipemídico e o ácido piromídico (**Apêndice 4**) são QL de primeira geração, resultantes das primeiras alterações efetuadas à estrutura do ácido nalidíxico na década de 1970. Embora estes compostos apresentem ape-

nas melhorias incrementais face ao ácido nalidíxico, é inestimável o seu papel no tratamento de infeções urinárias não complicadas, como cistites <sup>4</sup>.

O **ácido oxolínico** foi sintetizado cinco anos pós a descoberta do ácido nalidíxico e demonstrou ser dez vezes mais potente <sup>18</sup>. Este composto é obtido através da remoção do azoto na posição 8 do ácido nalidíxico, adquirindo estrutura quinolónica, e da adição de um anel dioxolano ligado aos carbonos 6 e 7. A modificação da estrutura de naftiridona para QL traduz-se numa redução da biodisponibilidade oral, mas num aumento do espetro de ação para as bactérias anaeróbias <sup>19</sup>.

A **cinoxacina** é análoga do ácido oxolínico, resultando deste por substituição do carbono C-2 por um átomo de azoto. Esta modificação traduziu-se numa menor atividade uma vez que esta posição é a responsável por estabelecer interação com os alvos enzimáticos, a ADN girase e a topoisomerase IV, estando provado que um carbono ligado a um átomo de hidrogénio nesta posição é a que permite um melhor acesso ao sítio ativo enzimático <sup>20</sup>.

A **rosoxacina** possui um anel piridínico ligado ao carbono C-7. Esta posição interatua diretamente com a ADN girase e a topoisomerase IV <sup>20</sup>. A presença de grupos heterocíclicos azotados de cinco a seis átomos na posição 7 melhora a atividade antimicrobiana <sup>21</sup>.

O **ácido pipemídico** e o **ácido piromídico** possuem um azoto na posição 6 e 8 e um anel piperazínico ou pirrolidínico ligado ao carbono-7, respetivamente. O anel piperazínico confere ao ácido pipemídico maior atividade contra bactérias gram-negativas, incluindo contra *Pseudomonas spp*, o que não se verificava nas QL anteriores. Já o anel pirrolidínico está associado a um aumento da atividade contra bactérias gram-positivas <sup>3</sup>. Por outro lado, a adição destes substituintes influenciou um aumento das interações, nomeadamente com os substratos do citocromo P450, como a teofilina e anti-inflamatórios não esteroides (AINE), bem como o aumento de efeitos adversos centrais tais como cefaleia, tontura, agitação, distúrbios do sono e, em casos raros, convulsões, causados pela inibição dos recetores GABA <sup>19</sup>.

Em 1976 foi sintetizada a primeira QL fluorada, a **flumequina (Apêndice 4)**, e corresponde ao primeiro composto a oferecer melhorias significativas face ao ácido nalidíxico. Com a adição de um átomo de flúor na posição 6 a inibição da ADN girase aumentou cerca de 10 vezes e a atividade antibacteriana tornou-se cerca de 100 vezes superior à exibida pelas QL anteriores <sup>19</sup>. Esta alteração foi bastante relevante pois providenciou atividade contra estafilococos <sup>3</sup>, antecipando que a atividade contra as bactérias gram-positivas podia ser melhorada manipulando a estrutura base das QL <sup>5</sup>.

As QL de primeira geração mostraram ser eficazes contra bactérias gram-negativas aeróbias, principalmente enterobactérias, contudo possuíam fraca atividade contra bactérias

gram-positivas e bactérias anaeróbias<sup>3</sup>. Além disso, esta geração possuía a característica comum de desenvolver rapidamente resistência<sup>4</sup>.

### 1.3.2 Segunda geração

Fazendo uso das melhorias exibidas pelas QL de primeira geração face ao ácido nalidíxico, foi sintetizada, em 1978, a **norfloxacin** (**Apêndice 4**). Este composto partilha com o ácido oxolínico a estrutura quinolónica, com o ácido pipemídico o substituinte piperazínico na posição 7, e com a flumequina o átomo de flúor na posição 6. A norfloxacin apresenta maior tempo de semivida (3-4h), menor ligação às proteínas plasmáticas (15%<sup>9; 22</sup>) e um espectro de ação mais abrangente em relação aos análogos anteriormente desenvolvidos, sendo ativa contra organismos gram-negativos e alguns gram-positivos<sup>5</sup>. Embora a sua aplicação se mantivesse limitada às infeções urinárias, esta descoberta marca o início de um período próspero de investigação na modificação de fluoroquinolonas, aumentando radicalmente as possibilidades terapêuticas deste grupo<sup>9</sup>.

A **enoxacin** (**Apêndice 4**) é o análogo naftiridona da norfloxacin e possui espectro de ação semelhante. Este composto tem a capacidade de atingir valores plasmáticos terapêuticos e de penetrar em tecidos com inflamação leve, podendo ser utilizada em algumas doenças sistémicas provocadas por enterobactérias, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria gonorrhoeae*<sup>23</sup>.

Modificações na estrutura da norfloxacin deram origem à pefloxacin, ofloxacin e ciprofloxacin.

A **pefloxacin** (**Apêndice 4**) resulta da metilação do anel piperazínico na posição 7. Esta alquilação aumenta a solubilidade, melhora a atividade contra bactérias gram-positivas, prolonga o tempo de semivida<sup>6</sup>, amplia a absorção oral e a atividade *in vivo*, para além de diminuir as interações e os efeitos adversos<sup>19</sup>. Além disso, os grupos volumosos ligados à posição 7 conferem proteção face às bombas de efluxo bacterianas e estão associados a menos resistências<sup>21</sup>.

A **amifloxacin** (**Apêndice 4**) assemelha-se estruturalmente à pefloxacin, diferindo apenas na existência de um grupo metilamina ligado ao azoto na posição 1, ao invés do grupo etilo existente na pefloxacin. As suas atividades são, também, equiparáveis<sup>24</sup>.

A adição de átomos de flúor à estrutura da pefloxacin deu origem à **lomefloxacin** e à **fleroxacin** (**Apêndice 4**). O átomo de flúor ligado ao carbono C-8 melhora a atividade antimicrobiana, especialmente contra bactérias gram-positivas, e aumenta a potência contra bactérias aeróbias<sup>5</sup>. Estes compostos apresentam excelente biodisponibilidade (≥80%), elevada concentração plasmática, boa penetração tecidual e longo tempo de semivida (>7h), o

que permitiu reduzir o esquema posológico para uma toma diária <sup>4; 22; 25</sup>. A fleroxacina foi a primeira QL trifluorada, sendo que o substituinte fluoroetil na posição 1 aumentou a atividade contra bactérias anaeróbias. A fleroxacina foi avaliada no tratamento de infecções urinárias, gonorreia e cancroide, com resultados de cura acima dos 90% contudo, a ocorrência de reações de fototoxicidade severas, devido ao átomo de fluor na posição 8, limitaram a utilidade clínica destes fármacos <sup>4</sup>.

A substituição do grupo etilo ligado ao azoto na posição 1 da norfloxacinina por um grupo ciclopropilo deu origem à **ciprofloxacina (Apêndice 4)**. O grupo ciclopropilo é o substituinte ótimo na posição 1, potenciando a atividade antimicrobiana<sup>7</sup>. Este composto foi desenvolvido em 1983 pela Bayer <sup>5; 6; 26</sup> e demonstrou um elevado volume de distribuição tendo sido introduzido na prática clínica para tratamento de infecções do trato respiratório superior e inferior e algumas afeções cutâneas, ósseas e de tecidos moles, para além das infecções urinárias, infecções sexualmente transmissíveis, como a gonorreia e cancroide, e prostatite. É a QL com maior atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, sendo usada no tratamento da pneumonia e recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como agente de segunda linha para o tratamento de tuberculose, principalmente em casos que envolvem resistência ou intolerância à terapêutica de primeira linha <sup>26</sup>.

A **ofloxacina (Apêndice 4)** deriva da estrutura da pefloxacinina, à qual é adicionada um grupo metoxi que forma um núcleo entre o azoto N-1 e o carbono C-8. Este substituinte conduz a um aumento da atividade contra bactérias gram-positivas e bactérias anaeróbias <sup>5</sup>, para além de reduzir a seleção para resistência <sup>7</sup> e a incidência de fototoxicidade <sup>6</sup>. Este fármaco é também utilizado em patologias sistémicas, possuindo uma aplicação clínica semelhante à ciprofloxacina.

A substituição do átomo de oxigénio no anel tricíclico da ofloxacinina por um átomo de enxofre conduz à obtenção da **rufloxacinina (Apêndice 4)**. Esta fluoroquinolona é administrada oralmente, sendo efetiva contra enterobactérias, *Neisseria meningitidis* e patógenos respiratórios gram-negativos tais como *Haemophilus influenzae* e *Moxarella catarrhalis*. Possui atividade muito reduzida contra *Pseudomonas aeruginosa* e bactérias gram-positivas sendo, portanto, o seu espetro de ação inferior ao da ciprofloxacina. Assim, a sua aplicação clínica compreende infecções do trato geniturinário, gastrointestinal (*Helicobacter pylori*) e infecções do trato respiratório. O seu elevado tempo de semivida (28-30h) possibilita-lhe a administração numa toma diária, tal como acontece com a fleroxacinina e a lomefloxacina, o que facilita a adesão à terapêutica, sendo uma dose de rufloxacinina equivalente a três doses de norfloxacinina no tratamento de infecções do trato urinário. Devido ao seu menor espetro de ação e perfil de toxicidade (de entre as quais insónia, mais notificada que noutras QL), foi descon-

tinuada em muitos mercados exceto no México, alguns países asiáticos e na Europa, nomeadamente na Itália, onde se encontra comercializada sob forma de comprimidos revestidos de 200mg<sup>27; 28; 29; 30</sup>.

A **nadifloxacina (Apêndice 4)** deriva da adição de um anel piridínico hidroxilado ao carbono C-7 da flumequina. Esta QL possui capacidade de inibir a migração dos neutrófilos e a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), inibindo a ativação das células T e dos queratinócitos, sendo ativa contra a bactéria *Propionibacterium acnes*, razão pela qual é utilizada do tratamento tópico da acne inflamatória<sup>31</sup>.

As QL de segunda geração possuem um espectro de ação superior às QL de primeira geração em relação a bacilos gram-negativos, apresentam alguma atividade contra cocos gram-positivos e alguns patógenos atípicos tais como *Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma spp.* Para além disso, a sua farmacocinética melhorada permite a redução das tomas diárias bem como uma maior abrangência de aplicações clínicas<sup>2</sup>.

### 1.3.3 Terceira geração

A **levofloxacina (Apêndice 4)** é o (S)-enantiómero obtido da mistura racémica da ofloxacina. De notar que a atividade da ofloxacina é principalmente devida ao (S)-enantiómero, 32 a 128 vezes mais potente que o (R)-enantiómero. O desenvolvimento da levofloxacina permitiu um aumento da potência antibacteriana e a melhoria do perfil de toxicidade. As suas características permitiram-lhe a redução do número de tomas diárias para uma administração diária única, diferindo das duas tomas diárias da ofloxacina. Esta QL é utilizada no tratamento de infeções geniturinárias, gastrointestinais (como a diarreia do viajante), infeções da pele e tecidos moles, infeções dos ossos e articulações, bem como infeções no trato respiratório (exacerbações agudas da doença pulmonar obstrutiva crónica, DPOC, sinusite e pneumonia adquirida na comunidade e nosocomial) devido à sua excelente ação contra patógenos como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* e *Legionella spp.*<sup>29</sup>.

A **esparfloxacina (Apêndice 4)** deriva da estrutura molecular da ciprofloxacina, possuindo um átomo de flúor adicional ligado ao carbono C-8, um anel piperazínico metilado na posição 7 e um grupo amina ligado ao carbono C-5. Estas substituições permitem-lhe uma maior atividade contra bactérias gram-positivas, tais como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Mycobacteria*, e bactérias anaeróbias. O seu elevado tempo de semivida (18h) permite-lhe a administração numa toma diária. É utilizada no tratamento de infeções do trato geniturinário e infeções causadas por *Mycobacterium spp.* (tuberculose e doença de Hansen). A adição de um átomo de flúor na posição 8 aumenta a fototoxicidade o que, alia-

do a outros efeitos adversos como, por exemplo, cardíacos (induz prolongamento do intervalo QT), conduziram à sua retirada em vários mercados <sup>3; 7; 29; 32</sup>.

A **tosufloxacina (Apêndice 4)** é um derivado naftiridona com um anel difluorofenil na posição 1 e um anel pirrolidínico aminado na posição 7. O anel difluorofenil oferece-lhe uma maior atividade e biodisponibilidade. Esta QL é usada predominantemente no tratamento de infecções respiratórias, gastrointestinais (principalmente causadas por bactérias entéricas gram-negativas, incluindo na febre tifoide e paratifoide), geniturinárias e hepatobiliares. O seu efeito adverso mais significativo tem que ver com a rabdomiólise, embora não seja muito frequente. As questões relacionadas com o seu potencial de toxicidade orientaram a retirada deste fármaco de vários mercados, estando apenas disponível no Japão e nalguns países asiáticos <sup>7; 29</sup>.

A **temafloxacina (Apêndice 4)** é um derivado QL que se relaciona estruturalmente com a tosufloxacina, diferindo desta no anel piperazínico metilado na posição 7 ao invés do anel pirrolidínico. Esta QL demonstra um largo espetro de ação contra bactérias gram-negativas e gram-positivas e alguns anaeróbios, com boa atividade contra *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella spp.* e *Mycoplasma spp.*, sendo usada na prática clínica no tratamento de infecções do trato respiratório inferior, da pele e tecidos moles e do trato geniturinário. A temafloxacina foi descontinuada em junho de 1992, cinco meses após a sua aprovação de comercialização devido a efeitos adversos graves conhecidos por “síndrome da temafloxacina” que incluíam anemia hemolítica, coagulação intravascular disseminada, disfunção renal e hepática e alterações do sistema nervoso central (SNC), entre outros <sup>29</sup>.

A **grepafloxacina (Apêndice 4)** deriva estruturalmente da ciprofloxacina pela adição de um grupo metilo na posição 5 e no anel piperazínico. Em comparação com as QL anteriormente desenvolvidas, a grepafloxacina possui atividade aumentada contra cocos gram-positivos e algumas estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, mas apresenta menos atividade em comparação com a ciprofloxacina em relação a bactérias gram-negativas. Esta fluoroquinolona começou a ser comercializada em agosto de 1997 para tratamento de infecções respiratórias (exacerbação aguda da DPOC e pneumonia adquirida na comunidade), infecções do trato geniturinário e afeções da pele e tecidos moles, tendo sido retirada do mercado em outubro de 1999 devido à ocorrência de arritmias ventriculares causadas pelo prolongamento do intervalo QT <sup>29</sup>.

De uma forma geral as QL de terceira geração possuem maior atividade contra cocos gram-positivos, como *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*, bem como contra atípicos como *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, mantendo a atividade contra bacilos gram-negativos <sup>2</sup>.

#### 1.3.4 Quarta geração

A **moxifloxacina (Apêndice 4)** é uma QL de quarta geração disponível para administração oral, intravenosa e oftálmica, à semelhança da ciprofloxacina, tendo sido aprovada para utilização na sinusite bacteriana aguda, na exacerbação aguda da DPOC, na pneumonia adquirida na comunidade, nas infecções geniturinárias, nas infecções não complicadas da pele, no tratamento de infecções intra-abdominais complicadas, nas infecções oculares e como segunda linha no tratamento da tuberculose. Este fármaco é equiparável com a ciprofloxacina em termos de atividade contra bactérias gram-negativas, menor atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, mas com atividade melhorada contra bactérias gram-positivas. O grupo metoxi ligado ao carbono C-8 é responsável pelo menor potencial deste fármaco, e da **gatifloxacina (Apêndice 4)**, no desenvolvimento de resistências bacterianas, em comparação com todas as QL anteriormente desenvolvidas. A gatifloxacina está também disponível sob forma oral, oftálmica e intravenosa, tal como a moxifloxacina, possuindo espectro de atividade e aplicação semelhantes <sup>7; 29</sup>.

A **trovafloxacina (Apêndice 4)** é uma naftiridona trifluorada, com um grupo 3-azabicyclo na posição 7 e um anel difluorofenil na posição 1. Possui um largo espectro de atividade contra bactérias gram-negativas e maior atividade quando comparada com a moxifloxacina relativamente à sua ação contra bactérias gram-positivas, como estreptococos, anaeróbias, como *Bacteroides fragilis*, e atípicas, sendo utilizada no tratamento da pneumonia nosocomial e adquirida na comunidade, exacerbações agudas da DPOC, infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário, infecções genitais provocadas por *Chlamydia trachomatis* e infecções da pele e tecidos moles. O anel difluorofenil, tal como na tosufloxacina, é responsável pelo aumento da atividade contra patógenos gram-positivos, incluindo algumas estirpes resistentes à ciprofloxacina, bem como pelo prolongamento do tempo de semivida (12h). Após comercialização foram identificados 152 casos de hepatotoxicidade, com 4 utentes que necessitaram de transplante hepático e 5 mortes, o que motivou a sua retirada do mercado em 1999 <sup>29; 33</sup>.

A **clinafloxacina (Apêndice 4)** viu o seu desenvolvimento ser interrompido pelo surgimento de reações de fototoxicidade, hipoglicemias e interações com substratos do citocromo CYP450 durante os ensaios clínicos. É uma fluoroquinolona com um substituinte ciclopropilo na posição 1, um anel pirrolidínico aminado na posição 7 e um átomo de cloro na posição 8. Possui um amplo espectro de ação contra bactérias gram-negativas, gram-positivas e anaeróbias, incluindo organismos multirresistentes, sendo 2 a 4 vezes mais potente contra enterobactérias em relação à ciprofloxacina e possuindo atividade comparável contra a *Pseudomonas aeruginosa* <sup>29</sup>.

A **prulifloxacina (Apêndice 4)** é um profármaco lipofílico que, após administração oral, é rapidamente absorvido e hidrolisado no seu metabolito ativo, ulifloxacina. Apresenta uma boa penetração nos tecidos e fluidos e possui elevado tempo de semivida (11h), sendo administrada numa toma diária única. A ulifloxacina possui largo espectro de ação contra bactérias gram-positivas, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae* resistentes à metilina, e contra bactérias gram-negativas, sendo ativa contra as estirpes de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* resistentes à ciprofloxacina e representando, atualmente, a fluoroquinolona mais potente contra estas espécies e que a ostenta menor indução de emergência de resistências. É aplicada na prática clínica para tratamento de infeções do trato urinário (não complicadas e complicadas) e infeções do trato respiratório, nomeadamente no caso de exacerbação aguda da DPOC. O seu perfil de toxicidade é normalmente bem tolerado, exibindo como reações adversas mais frequentes dor abdominal, diarreia, náuseas e exantema<sup>34;35</sup>.

Para além das quinolonas de quarta geração supracitadas, existem ainda a **balofloxacina**, a **gemifloxacina**, a **pazufloxacina**, a **sitafloxacina**, a **garenoxacina**, a **besifloxacina** e a **finafloxacina**<sup>2</sup> (**Apêndice 4**). As quinolonas mais recentes, aprovadas em 2017 pela *Food and Drug Administration* (FDA), foram a **delafloxacina** e a **ozenoxacina (Apêndice 4)**, esta última utilizada topicamente para tratamento de impetigo<sup>36</sup>.

As QL de quarta geração possuem um espectro estendido contra bactérias anaeróbias, como *Bacteroides spp.* e *Clostridium spp.* bem como contra bactérias atípicas, como *Clamydophila pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*. Os seus parâmetros farmacocinéticos foram, também, melhorados, permitindo uma maior biodisponibilidade, maior penetração nos tecidos e maior tempo de semivida. Contudo, esta classe de antibióticos continua a ser alvo de investigação com o objetivo de desenvolver fármacos mais seguros e ativos contra as estirpes que se foram tornando resistentes<sup>2;5</sup>.

#### 1.4 MECANISMO DE AÇÃO

Todas as QL partilham a ação dupla sobre a ADN girase e a topoisomerase IV<sup>4</sup>, sendo a ADN girase o primeiro alvo a ser identificado, em 1977<sup>1;37</sup>. Estas enzimas são topoisomerasas do tipo IIA presentes nos organismos procariontes e apresentam um papel fundamental na replicação e transcrição do ADN bacteriano<sup>38</sup> (**Apêndice 5**).

A ADN girase e a topoisomerase IV são enzimas homólogas com estrutura de heterotetrâmeros, compostos por duas subunidades A e duas subunidades B. As subunidades A contêm o sítio ativo para ligação ao ADN são codificadas pelo gene *GyrA*, no caso da ADN girase, e pelos genes *ParC* e *GrIA*, na topoisomerase IV, dependendo de se tratar de bactérias



gram-negativas ou gram-positivas, respetivamente. Já as subunidades B são codificadas pelo gene GyrB na ADN girase, ParE na topoisomerase IV de bactérias gram-negativas e GrlB na topoisomerase IV de bactérias gram-positivas <sup>18; 37</sup>.

A sua ação baseia-se na ligação à dupla hélice de ADN clivando-a com escalonamento de 4 pares de bases (pb) entre as cadeias (a topoisomerase IV pode gerar escalonamento de 2pb) e estabelecendo uma ligação covalente entre os resíduos de tirosina no sítio ativo da enzima e os grupos fosfatos das extremidades 5' geradas. Alterações conformacionais afastam as duas extremidades criando uma abertura na qual passará a dupla cadeia de outra região da molécula (relaxamento da tensão torsional) ou de uma molécula diferente (separação das cadeias filhas) selando, por fim, as extremidades. Esta reação requer um cofator metálico ( $Mg^{2+}$ ) e ATP <sup>38</sup>.

Nas bactérias gram-negativas o principal alvo é a ADN girase enquanto nas bactérias gram-positivas o principal alvo é a topoisomerase IV <sup>5; 18; 37</sup>.

Os humanos também possuem topoisomerasas do tipo II. Contudo, os genes que codificam as subunidades A e B fundiram-se durante o processo evolutivo, pelo que estas enzimas se apresentam como um homodímero. Esta é a razão da sua insusceptibilidade à ação das QL nas concentrações usadas na prática clínica <sup>4; 37</sup>.

Embora mecanística e estruturalmente semelhantes, a ADN girase e a topoisomerase IV apresentam funções diferentes <sup>37</sup>.

A ADN girase é responsável por induzir superenrolamento negativo à dupla hélice do ADN eliminando, desta forma, a tensão torsional provocada pela abertura da hélice de ADN sob ação da helicase. A topoisomerase IV, por sua vez, atua eliminando a tensão provocada pelo superenrolamento negativo excessivo da ADN girase <sup>38</sup>. Em suma, a ADN girase remove superenrolamentos positivos e avança à frente da forquilha de replicação, enquanto a topoisomerase IV induz superenrolamentos positivos avançando atrás da forquilha de replicação. A topoisomerase IV também é responsável pela separação dos dois cromossomas filhos, processo conhecido como decatenação, para que possam ser segregados nas duas células bacterianas filhas <sup>39</sup>.

As QL ligam-se ao complexo enzima-ADN. A formação deste aducto é possível porque os grupos 3-carboxi e 4-oxo destes antibióticos formam ligações de coordenação com o cofator metálico da enzima ( $Mg^{2+}$ ) que estabelece pontes de hidrogénio com um resíduo de serina e com um resíduo ácido (glutamato ou aspartato), conduzindo à morte celular através de dois processos <sup>18</sup>.

Por um lado, a formação dos complexos ternários QL-enzima-ADN é acompanhada da perda da atividade enzimática. A inibição da ação da ADN girase resulta no bloqueio do mo-

vimento da forquilha de replicação, traduzindo-se na inibição da síntese de ADN e do crescimento celular. O bloqueio da forquilha de replicação estimula mecanismos de reparação celular que, sob sobrecarga, podem conduzir à morte celular. A inibição da topoisomerase IV provoca incapacidade de separação dos cromossomas filhos, conduzindo à morte celular por falha mitótica. Contudo, esta ação bacteriostática não é a responsável pela letalidade destes antibióticos <sup>18;37</sup>.

A ação bactericida das QL deve-se à sua interação com os complexos enzima-ADN, intercalando-se nas extremidades do ADN clivado <sup>37</sup>. Isto resulta num bloqueio físico à religação dessas extremidades, transformando a clivagem temporária em definitiva. Como resultado do aumento da concentração dos complexos enzima-ADN, convertendo a ADN girase e a topoisomerase IV em toxinas celulares, as QL são também designadas por “venenos de topoisomerases” <sup>1;37</sup>. A fragmentação cromossômica estimula o aumento de ROS como produto final, que provocam *stress* oxidativo. A formação dos radicais livres e a depleção de NADH induzem a morte celular programada através do sistema toxina-antitoxina. Este sistema é constituído por duas proteínas codificadas pelo gene *MAZ*, a *MazF* e a *MazE*. A *MazF* é reconhecida como toxina, atuando como ribonuclease, e é inibida pela antitoxina *MazE*. Na presença de *stress*, a quantidade de *MazE* decai deixando livre a *MazF* e provocando apoptose <sup>18;37</sup>.

## 1.5 RESISTÊNCIA

### 1.5.1 Utilização de quinolonas na pecuária e seu impacto na saúde humana

Os antibióticos são administrados aos animais de consumo humano, não só no tratamento de doenças, mas também subterapeuticamente para profilaxia de infeções e promoção do crescimento. O uso de antibióticos como promotor de crescimento foi proibido na União Europeia (UE) em janeiro de 2006 <sup>40</sup>. No entanto, esta prática ainda é permitida nos Estados Unidos (EUA), estimando-se que cerca de 60 a 80% dos antibióticos produzidos são administrados em animais saudáveis criados para consumo humano, sendo as QL um dos grupos mais usados <sup>41</sup>. As QL usadas em veterinária são a enrofloxacin, marbofloxacin, danofloxacin, sarafloxacin, orbifloxacin e difloxacin <sup>42</sup>, estando a enrofloxacin reservada para casos excepcionais uma vez que o seu principal metabolito é a ciprofloxacin, muito utilizada em medicina humana. O uso de antibióticos não autorizados ou o não cumprimento das orientações de administração dos antibióticos autorizados pode resultar na presença de antibióticos não autorizados ou níveis elevados de resíduos de antibióticos autorizados nos produtos alimentares <sup>43</sup>. Ora, o uso disseminado de antibióticos nos animais pode criar uma pressão seletiva para a emergência de resistências em estirpes bacterianas patogénicas e co-

mensais (flora bacteriana natural como potencial reservatório de genes resistentes para as bactérias patogénicas) no Homem, através da cadeia alimentar ou do contacto direto com os animais, acrescentando a esta situação o facto de que as resistências adquiridas são frequentemente cruzadas, estendendo-se a todo o grupo de antibióticos ou mesmo grupos diferentes <sup>44; 45</sup>. A monitorização de resíduos de antibióticos em alimentos deve fazer parte de programas de vigilância, estando os limites residuais de antibióticos em alimentos de origem animal estabelecidos no Regulamento (CEE) n.º.2377/90 de 26 de junho de 1990 <sup>46</sup> e no DL n.º.151/2005 de 30 de agosto <sup>47</sup>.

O aumento das resistências bacterianas conduz à inefetividade das terapêuticas farmacológicas de primeira linha, requerendo tratamentos longos e mais complexos, estando muitas vezes associados a elevada morbidade e mortalidade e agravamento dos custos em saúde. Com o objetivo de reduzir este problema, a Direção Geral de Saúde (DGS) desenvolveu o Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), no âmbito do projeto *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) coordenado pelo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), que visa a redução do consumo de antibióticos e da prevalência de infeções nosocomiais, através de programas de apoio à prescrição de antibióticos e da instituição de programas boas práticas adotadas pelos profissionais de saúde <sup>48</sup>.

### **1.5.2 Mecanismos de resistência às quinolonas**

Os mecanismos de resistência às QL podem ser divididos em dois grupos, os que são codificados por genes cromossómicos e os que são codificados por genes presentes em plasmídeos. Embora estejam descritos vários mecanismos de resistência a QL, a forma mais comum de resistência é a causada por mutações específicas nos genes que codificam as topoisomerasas IIa, sendo que os determinantes de resistência codificados em plasmídeos representam uma fonte contínua de mecanismos evolutivos que permitem às bactérias contrariar o efeito tóxico das QL <sup>39</sup> (**Anexo I**).

#### **1.5.2.1 Mecanismos de resistência cromossómicos**

Os sistemas de resistência a QL por mecanismos cromossómicos incluem as modificações nos alvos enzimáticos e os sistemas de expulsão <sup>39</sup>.

O polimorfismo dos alvos enzimáticos representa a principal e mais comum forma de resistência bacteriana às QL. Estas alterações afetam, entre outras, as regiões determinantes de resistência a QL (QRDR, sigla inglesa), nas subunidades A das topoisomerasas IIa, regiões estas onde se encontram os aminoácidos serina e ácido (glutamato ou ácido aspártico), necessários para formar o aducto enzima-ADN-QL, sendo as alterações na serina as mais

frequentes (mais de 90%). De uma forma geral, a mutação em apenas uma das enzimas confere baixa resistência (CMI aumentada até 10 vezes), sendo necessária uma dupla mutação, isto é, na serina e no resíduo ácido da subunidade A da ADN girase mais uma mutação na subunidade A da topoisomerase IV para que a resistência seja de alto grau e, inclusive, cruzada (CMI aumentada em 10-100 vezes). Desta forma, as enzimas não são inibidas e conseguem completar o seu ciclo catalítico selando os cortes do ADN, embora em alguns casos isto seja feito com algumas deficiências, o que é compatível com a viabilidade bacteriana<sup>2;6;22;37</sup>.

A diminuição da permeabilidade bacteriana causada por mutações nos genes que codificam as porinas e a hiperexpressão de bombas de efluxo constituem, também, mecanismos cromossômicos de resistência a QL, conduzindo à redução da concentração intracelular destes fármacos<sup>2; 37</sup>.

As porinas exercem um papel importante por facilitarem a difusão das QL através da membrana das bactérias gram-negativas, já que estas possuem uma barreira adicional de peptidoglicanos<sup>6; 37</sup>, permitindo, desta forma, que estes fármacos penetrem no citoplasma bacteriano e exerçam a sua função bactericida<sup>12</sup>. A diminuição do número de porinas na membrana por *downregulation* condiciona a entrada das QL nas bactérias gram-negativas<sup>2; 37</sup>.

O efluxo ativo utiliza um fluxo de prótons como fonte de energia provenientes da cadeia respiratória, pelo que estes mecanismos são próprios de bactérias aeróbias. Em cocos gram-positivos os transportadores pertencem à superfamília MFS (*Major Facilitator Superfamily Transporters*) enquanto nas bactérias gram-negativas pertencem à superfamília RND (*Resistance-Nodulation-Division*), como o sistema AcrAB-TolC da *Escherichia coli* e o MexAB-OprM da *Pseudomonas aeruginosa*, capazes de expulsar uma grande variedade de compostos, entre os quais as QL, sendo as hidrofílicas as mais afetadas<sup>6; 22</sup>. As bombas de efluxo pertencentes à família RND são constituídas por três estruturas, uma proteína de membrana interna, uma proteína do periplasma, e uma proteína de membrana externa, como a TolC ou a OprM<sup>22</sup>. Todas estas proteínas são codificadas por genes que são coativados pelos operões *marAB* (*Multiple Antibiotic Resistance*) e *soxRS* (*Superoxide Response*). Estes operões também participam na regulação de um gene que reprime o RNA *antisense* durante a transcrição das porinas. Assim, uma mutação do repressor *marR* induz uma hiperexpressão das bombas de efluxo ativo ao mesmo tempo que conduzem a uma diminuição do número de porinas<sup>22; 49</sup>.

Normalmente, a diminuição da concentração plasmática das QL causa uma baixa resistência e, *per se*, não representa um problema clinicamente relevante. Contudo, isto pode levar a um ambiente favorável para o desenvolvimento e propagação de outras formas de resistência<sup>37</sup>.

### 1.5.2.2 Mecanismos de resistência mediados por plasmídeos

Os plasmídeos conferem, normalmente, baixo nível de resistência a QL (concentração mínima inibitória aumentada até 10 vezes) e são transmitidos horizontalmente (por conjugação bacteriana). Geralmente, transportam genes adicionais que causam resistência a outras classes de antibióticos, incluindo macrólidos e cloranfenicol<sup>37; 50</sup>. Atualmente encontram-se descritos três tipos de genes de resistência a QL mediados por plasmídeos (PMQR, sua sigla em inglês), onde se incluem os genes Qnr (*quinolone resistance*), o gene que codifica a variante da aminoglicosídeo-N-acetiltransferase e os genes codificadores de bombas de efluxo<sup>2</sup>.

As proteínas Qnr foram identificadas pela primeira vez no plasmídeo pMG252 isolado de uma estirpe de *Klebsiella pneumoniae* resistente à ciprofloxacina, em 1998. Este plasmídeo continha os genes Qnr que codificam mais de 500 proteínas, com cerca de 200 aminoácidos, pertencentes à família dos pentapeptídeos repetidos, chamada assim porque os seus membros apresentam uma sequência repetida de cinco aminoácidos, [Serina, Treonina, Alanina ou Valina] [Ácido Aspártico ou Aspargina] [Leucina ou Fenilalanina] [Serina, Treonina ou Arginina] [Glicina], com um resíduo de cisteína central<sup>39; 50</sup>. Atualmente estão identificadas cinco subfamílias, que diferem em pelo menos 30% dos aminoácidos, a QnrA e QnrB, também de *Klebsiella pneumoniae*, a QnrS, descoberta em *Shigella flexneri*, a QnrC, de *Proteus mirabilis* e a QnrD, descrita pela primeira vez num isolado de *Salmonella entérica*<sup>50</sup>. Estas proteínas ligam-se à ADN girase e à topoisomerase IV, inibindo a sua ligação ao ADN e às QL, o que evita a formação do complexo ternário enzima-ADN-QL necessário para que estes antibióticos exerçam a sua atividade antibacteriana<sup>37; 50</sup>. Por outro lado, a presença de genes Qnr pode aumentar o número de mutações que causam resistência a QL, para além de se poderem combinar com outros genes do plasmídeo, e gerar resistência cruzada entre QL e outros antibacterianos<sup>2;51</sup>.

Outro mecanismo de PMQR é através a enzima aac(6')-Ib-cr. Esta enzima foi identificada no plasmídeo pSH10-2 de uma estirpe de *Escherichia coli* resistente à ciprofloxacina e é uma variante cr (ciprofloxacina resistance) da aminoglicosídeo-acetil-transferase, responsável pela acetilação e inativação dos aminoglicosídeos. A análise da sequência destas enzimas revela dois codões específicos de mutação, traduzindo-se na alteração dos aminoácidos triptano na posição 102 e ácido aspártico na posição 179 da aminoglicosídeo-acetil-transferase pela arginina e tirosina, respetivamente, na aac(6')-Ib-cr. Esta enzima mutante acetila o azoto do substituinte piperazínico no carbono C-7 presente nalgumas QL diminuindo, assim, a sua atividade o que, associado a outros mecanismos de PMQR originam resistência<sup>2; 37; 39; 50</sup>.

O terceiro grupo de proteínas codificadas por PMQR compreende as bombas de efluxo. Estão identificados, à data, dois plasmídeos, pHPA e pOLA52, que conferem resistência às

QL mediante sistemas membranares de expulsão, causando uma diminuição da concentração intracelular do fármaco. O plasmídeo pHPA foi identificado pela primeira vez em 2002 numa estirpe de *Escherichia coli*, contendo também genes de resistência a aminoglicosídeos e  $\beta$ -lactâmicos. Este plasmídeo codifica a proteína de membrana interna QepA, que pertence à superfamília MFS e que promove a expulsão de QL hidrofílicas tais como a norfloxacin e a ciprofloxacina. Por outro lado, o plasmídeo pOLA52, identificado pela primeira vez em 1995 numa estirpe de *Escherichia coli* isolada de uma suinicultura, onde se usava uma quinolaxina como promotor de crescimento. Este plasmídeo codifica OqxA, uma proteína de membrana interna pertencente à família dos transportadores ativos RND, e OqxB, uma proteína do periplasma. À semelhança dos restantes membros da família, as proteínas OqxA e OqxB necessitam de um componente adicional da membrana exterior, a proteína TolC, para o efluxo ativo do fármaco. A bomba de efluxo OqxAB-TolC é maioritariamente identificada em infeções de animais e é capaz de conferir resistências a múltiplos agentes incluindo, para além das QL, o cloranfenicol<sup>2; 37; 39; 50</sup>.

## 1.6 INDICAÇÕES

A utilização clínica das QL foi sendo mencionada aquando a sua descrição. Em Portugal são comercializadas, atualmente, seis QL: a ciprofloxacina, a norfloxacin e a ofloxacin (QL de segunda geração), a levofloxacin (terceira geração), a moxifloxacin e a prulifloxacin (quarta geração). As indicações terapêuticas destas QL estão sumariadas no **Apêndice 6**.

## 1.7 EFEITOS ADVERSOS

As QL são fármacos com segurança aceitável, algumas das quais já comercializadas há décadas a nível mundial, como é o caso da ciprofloxacina e da ofloxacin<sup>22</sup>. No entanto, esta classe de antibióticos está associada a riscos específicos e a sua relação benefício/risco deve ser ponderada no momento de prescrição<sup>52</sup>.

Os sintomas gastrointestinais são os mais frequentes (5-10%) e envolvem náuseas, vômitos, anorexia, transtornos do paladar, diarreia e dor ou desconforto abdominal. A colite por *Clostridium difficile* foi observada raramente<sup>22</sup>.

Os efeitos no SNC representam o segundo tipo de reações adversas mais frequentes (<5%), traduzindo-se em sintomas como cefaleia, tontura, ansiedade, cansaço, nervosismo e desordens do sono e, raramente, reações psicóticas. Em doentes com história de epilepsia foram descritas crises convulsivas, embora sejam raras (<0,5%). Os doentes com idade avançada ou aqueles com dano no SNC (ex.: epilepsia) são mais suscetíveis às reações psicóticas, pelo que é recomendado o seu tratamento apenas sob estreita vigilância. Estes eventos geralmente ocorrem poucos dias após o início do tratamento e desaparecem com a sua sus-

pensão, ocorrendo devido à estimulação do SNC que se relacionam com a inibição dos receptores GABA, em concentrações terapêuticas. A inibição do recetor GABA é causada pela sua interação com os substituintes pirrolidínico e piperazínico não substituídos das QL, como a ciprofloxacina e a norfloxacina, estando também dependente da sua lipofilicidade (capacidade do fármaco em atravessar a barreira hematoencefálica, BHE) <sup>7; 12; 19; 22; 52</sup>.

As reações de hipersensibilidade cutânea incluem exantema e prurido (0,5-2%) e estão associados, normalmente, a origem alérgica. Raramente ocorrem reações de fotossensibilidade (<0,1%), devidas à reação das QL com luz UVA e consequente produção de radicais livres, que causam danos aos tecidos e induzem, secundariamente, fenómenos imunoalérgicos. A moxifloxacina, devido ao seu substituinte metoxi na posição 8, exibe maior estabilidade à radiação UV e, portanto, não é fototóxica sob concentrações terapêuticas <sup>19; 22; 52</sup>.

As reações adversas musculoesqueléticas foram observadas em toda a classe. Pouco frequentemente ocorre artralgia e mialgia, estando também descritas, embora muito raramente, tendinites e rutura de tendão, especialmente o Tendão de Aquiles. A duração média para o início das tendinopatias é de 8 dias, embora possam ocorrer entre as 2h após primeira toma e 6 meses após descontinuação do tratamento, sendo a idade (>60 anos) e o consumo crónico de corticóides fatores de risco. Por outro lado, a artropatia é mais frequente nos mais jovens, uma vez que as QL causam erosão das cartilagens em desenvolvimento, razão pela qual não é recomendada a sua utilização em crianças e adolescentes até aos 18 anos, assim como na gravidez e aleitamento. O mecanismo proposto para os problemas osteoarticulares é o da quelação de  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ , diminuindo a disponibilidade destes minerais na formação óssea <sup>12; 19; 22; 29</sup>.

O prolongamento do intervalo QT pode ocorrer com o uso das fluoroquinolonas, por bloquearem os canais de potássio responsáveis pela repolarização do potencial de ação ventricular. Clinicamente isto traduz-se em taquicardia ventricular, podendo evoluir para síncope e até ter desfecho fatal. O género feminino, doença coronária e distúrbio eletrolítico (hipocaliemia e hipomagnesemia) são fatores que predispõem para este tipo de cardiotoxicidade. A moxifloxacina é a QL com maior indução destas reações, sendo 10 a 100 vezes mais potente que as QL de 2ª e 3ª geração (ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina e levofloxacina) a bloquear os canais retificadores de  $\text{K}^+$  <sup>22; 29; 52</sup>.

Efeitos adversos hematológicos como a eosinofilia, leucopenia (0,06-3,3%), anemia (0,4-0,6%), trombocitose e trombocitopenia, são pouco frequentes no tratamento com fluoroquinolonas e reversíveis. A norfloxacina é o fármaco com maior implicação na ocorrência destes casos <sup>29</sup>. Em casos muito raros pode ocorrer depressão da medula óssea e pancitope-

nia, podendo ter desfecho fatal. Estas reações são idiossincráticas e podem ocorrer via formação de metabolitos citotóxicos ou mediante resposta imune <sup>53</sup>.

Casos de hepatotoxicidade foram também identificados em doentes sujeitos a tratamento com QL. Esta forma de toxicidade pode apresentar-se desde a elevação assintomática das transaminases à icterícia. Os casos de compromisso hepático são muito raros e excepcionalmente podem evoluir para insuficiência. Estas reações são exemplos de idiossincrasia em que não se conhece claramente o mecanismo de toxicidade, presumindo-se que se deva a patologia alérgica ou tóxica <sup>6; 29; 52</sup>.

A disfunção renal ou elevação plasmática de creatinina, nefrite intersticial, cristalúria e hematúria são reações adversas raras das QL. Estas reações devem-se ao facto de a maioria das QL conterem um substituinte amina básico na posição 7, tornando-as zwitteriónicas e menos solúveis em pH fisiológico. A alquilação desse substituinte, bem como a existência de CF, CCl, CCF<sub>3</sub> e COMe na posição 8, melhoram a solubilidade, reduzindo a incidência destas reações <sup>19; 29</sup>.

Foram também notificadas, embora raramente, hipoglicemias, ocorrendo na sua maioria em doentes não diabéticos. O mecanismo de ação proposto para este efeito é o de o bloqueio dos canais de potássio nos ilhéus de Langerhans, com despolarização das células  $\beta$ , entrada de Ca<sup>2+</sup> e libertação de insulina. Hiperglicemias também podem ocorrer com a toma de QL, sendo mais frequentes em doentes diabéticos e na população idosa e não estando o seu mecanismo ainda bem estabelecido <sup>29; 52; 54</sup>.

Estão também notificadas reações oculares, especialmente para as QL aplicadas topicamente no olho. Isto deve-se ao facto de as QL se ligarem à melanina e, portanto, as estruturas do olho contendo melanina, como a íris e a retina, são alvos potenciais da sua toxicidade <sup>29; 52</sup>.

## 1.8 FARMACOVIGILÂNCIA

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992, na sequência da necessidade de uma monitorização contínua e eficaz dos medicamentos antes e durante a sua comercialização levantada em Assembleia Geral da OMS, em 1963. Estas preocupações sucederam o desastre da talidomida, antiemético extensivamente utilizado durante a gravidez e que provocou a nascença de milhares de crianças com focomelia na década de 60 <sup>55</sup>.

O SNF tem por missão avaliar sistematicamente o perfil de segurança dos medicamentos comercializados, nomeadamente através da relação entre o risco e o benefício dos fármacos <sup>56</sup>, fazendo ponte entre as Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) e a Agência Europeia do Medicamento (EMA). As URF são unidades descentralizadas do SNF, criadas em



2000 com o objetivo de melhorar a capacidade técnico-científica ao aproximar-se dos profissionais de saúde e dos centros universitários, ao mesmo tempo que divulga o sistema e promove a notificação <sup>55</sup>. A Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) está sediada no AIBILI, Associação para Investigação Biomédica em Luz e Imagem e, entre outras competências, é responsável pelo tratamento das notificações espontâneas (NE) provenientes, atualmente, dos distritos de Aveiro, Coimbra e Leiria <sup>57</sup>.

A NE é um método que permite a deteção de reações adversas a medicamentos (RAM) tendo como vantagens, entre outras, a incidência sobre todo o ciclo de vida do medicamento, permitindo identificar RAM crónicas e de longo período de latência, e a abrangência de toda a população permitindo, por um lado, o estudo de populações sub-representadas nos ensaios clínicos, como é o caso dos idosos, grávidas e crianças e, por outro, a deteção de RAM raras e desconhecidas, devido ao aumento exponencial de escala.

As RAM representam respostas nocivas e indesejáveis a um medicamento que ocorrem em doses habitualmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento ou para modificação de funções fisiológicas <sup>58</sup>. A suspeita de uma RAM pode ser notificada por qualquer pessoa via *online*, através do Portal RAM na página do INFARMED, ou através do preenchimento da Ficha de Notificação e seu envio por correio postal ou eletrónico a uma das URF ou à Direção de Gestão de Risco de Medicamentos (DGRM) do INFARMED <sup>59</sup>. A NE de RAM permite melhorar o conhecimento da iatrogenia medicamentosa bem como monitorizar o seu impacto na população.

Foi objetivo desta monografia a análise de notificações NE respeitantes a quinolonas reportadas à URF de Coimbra entre setembro de 2013 e março de 2018, de acordo com a sua origem, distribuição demográfica dos doentes e características dos medicamentos suspeitos e das RAM.

### **1.8.1 Metodologia**

Para efeitos de inclusão, só foram consideradas as notificações espontâneas que verificaram os critérios de validação primária (descrição da(s) RAM, identificação do(s) medicamento(s) suspeito(s), identificação do doente e do notificador), e secundária (conhecimento prévio, gravidade e nexo de causalidade determinados).

Cada RAM foi codificada de acordo com a terminologia MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), em Termos Preferidos (PT), que são conceitos médicos únicos para um determinado sintoma, sinal, diagnóstico de doença, indicação terapêutica, procedimento cirúrgico ou médico e característica médica social ou história familiar, sendo agrupadas em Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) <sup>60</sup>. Esta terminologia foi criada pela Conferência Inter-

nacional de Harmonização (ICH) por forma a padronizar a nomenclatura médica a nível internacional, facilitando a partilha de informações regulamentares sobre produtos médicos utilizados por seres humanos <sup>61</sup>.

Os medicamentos suspeitos foram codificados de acordo com o quinto nível (DCI) da classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*), sistema criado pela OMS que divide os fármacos de acordo com o órgão ou sistema de órgãos em que atuam e com as suas características terapêuticas, farmacológicas e químicas <sup>62</sup>.

Os doentes foram caracterizados demograficamente quanto ao género e idade e os notificadores quanto à sua profissão (profissionais de saúde ou outros – utentes) e local de exercício.

As RAM notificadas foram consideradas conhecidas se constassem dos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) suspeitos. As RAM foram consideradas graves se resultaram em morte, representaram risco de vida, motivaram ou prolongaram a hospitalização, resultaram em incapacidade temporária ou definitiva, ou originaram anomalias congénitas <sup>63</sup>. Outros eventos que, embora não se enquadrem nos pressupostos previamente citados, estiveram associados a consequências clínicas importantes ou exigiram intervenção médica para reverter a situação também foram considerados graves <sup>64</sup>. O nexo de causalidade entre a RAM e a exposição ao medicamento suspeito foi determinado por um painel de peritos pelo método de introspeção global, classificando a relação em definitiva, provável, possível, improvável, condicional ou não classificável <sup>65</sup>. O método de introspeção global é um processo de julgamento clínico para imputação da causalidade que tem em conta os critérios de Bradford Hill: relação temporal, força de associação, consistência, especificidade, gradiente biológico, plausibilidade, coerência, evidência experimental e analogia <sup>66</sup>.

Para o tratamento estatístico de dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel® 2016.

### **1.8.2 Resultados**

Entre 30 de setembro de setembro de 2013 e 9 de março de 2018 foram reportadas vinte e nove NE correspondendo a cinquenta e uma RAM relativas a quinolonas à UFC.

Os profissionais de saúde que mais notificaram foram os médicos (n=16; 55,17%), dos quais cinco eram especialistas em Medicina Interna (31,25%), seis em Dermato-Venerologia (37,50%), dois em Medicina Geral e Familiar (12,50%), dois em Imuno-Alergologia (12,50%) e um em Anestesiologia (6,25%); seguidos dos farmacêuticos (n=8; 27,59%), dos quais 50% eram farmacêuticos comunitários e 50% eram farmacêuticos hospitalares, e os enfermeiros (n=3; 10,34%); os utentes notificaram dois casos (6,90%) (**Apêndice 7**).

Do total dos casos notificados, vinte e dois tiveram origem no distrito de Coimbra (75,86%), seguido dos distritos de Aveiro, Leiria e Castelo-Branco, cada um com duas NE ( $3 \times 6,90\% = 20,70\%$ ) e, por fim, Viseu, com uma NE (3,44%) (**Apêndice 7**).

A maioria das NE referia-se a doentes do género feminino ( $n=18$ ; 62,07%). A média de idades era de cerca de 55 anos (com  $\sigma = 17$ ; mínimo 20 anos, máximo 85 anos), sendo que em três casos não foi possível obter dados acerca da idade do doente e, dos restantes, quinze tinham idade compreendida entre os 18 e 64 anos (57,69%) e onze acima de 65 anos (42,31%) (**Apêndice 8**).

No total foram considerados dez fármacos suspeitos. A ciprofloxacina constituiu o fármaco suspeito mais frequentemente notificado ( $n=19$ ; 65,52%), seguida da levofloxacina ( $n=3$ ; 10,34%), e da lomefloxacina, da norfloxacina e da prulifloxacina, com uma notificação cada ( $3 \times 3,45\% = 10,35\%$ ). Quatro casos notificavam mais que um medicamento suspeito (13,79%) (**Apêndice 9**). A lomefloxacina deixou de ser comercializada em Portugal em fevereiro de 2014, sendo que o caso notificado datava de 1999. Das quinolonas suspeitas de causar RAM, seis foram prescritas para profilaxia (20,69%), seis para tratamento de infeções do trato geniturinário (20,69%), cinco para tratamento de infeções do trato respiratório (17,24%), uma para tratamento de afeções nos ossos e articulações (3,45%), três para tratamento de infeções hepáticas e do trato gastrointestinal (10,34%) e seis para infeções não especificadas (20,69%). Em dois dos casos a indicação terapêutica era desconhecida (6,90%) (**Apêndice 10**).

As SOCs mais frequentemente envolvida com as RAM foram as afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, e as perturbações gerais e alterações no local de administração, representando 70,59% da totalidade de eventos adversos notificados. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram erupção cutânea, erupção maculopapular e prurido, perfazendo 17,64% do total de RAM (**Apêndice 11**).

Identificaram-se trinta e cinco RAM graves (68,63%), sendo que destas uma constituiu risco de vida (2,86%), seis provocaram incapacidade temporária (17,14%), dez requereram hospitalização (28,57%) e dezoito foram consideradas clinicamente importantes (51,43%). Quanto à correlação causal, trinta foram classificadas como definitivas (58,82%), dez como prováveis (19,61%), dez como possíveis (19,61%) e uma como improvável (1,96%). De entre a totalidade de RAM, sete eram desconhecidas (13,73%), sendo que destas, três eram simultaneamente classificadas como graves e prováveis (42,86%). A maioria das RAM evoluiu para a cura sem complicações ( $n=47$ ; 92,16%) (**Apêndice 12**).

### 1.8.3 Discussão de Resultados

A NE constitui um método simples e não dispendioso que permite gerar novo conhecimento acerca da segurança dos medicamentos.

A maioria das NE teve origem no distrito de Coimbra. Este resultado poderá estar relacionado com a maior densidade demográfica nesta região <sup>67</sup>, bem como com a proximidade dos notificadores com a URF, influenciando positivamente os procedimentos de notificação.

Os eventos adversos mais frequentemente notificados foram as afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos e as perturbações gerais e alterações no local de administração, de acordo com a classificação SOC do dicionário MedDra. Este facto pode ser justificado pela maior facilidade de identificação destes eventos, quer pelos profissionais de saúde quer pelos utentes. Embora o contributo dos utentes para a frequência total de NE seja baixa (6,90%), considera-se importante receber notificações deste grupo para avaliar melhor a natureza dos eventos.

Do total de casos notificados, 75,86% foram considerados graves. Embora todas as RAM devam ser notificados às autoridades reguladoras, suspeita-se que os notificadores estejam especialmente sensibilizados a reportar eventos adversos graves, dada a sua relação intrínseca com o aumento da morbilidade e dos gastos em saúde. Por outro lado, a dificuldade em relacionar um evento adverso com a exposição a um medicamento pode, especialmente quando não são considerados graves, justificar a reduzida percentagem de RAM não graves encontradas. O INFARMED divulgou, a fevereiro de 2017, o início da revisão de segurança de QL utilizadas pelas vias sistémica e inalatória, para avaliação da duração de RAM graves conhecidas, em particular os que afetam os músculos, as articulações e o sistema nervoso <sup>68</sup>. Este evento poderá também ter orientado maior atenção para os eventos adversos graves desta classe de antibióticos.

De entre os eventos adversos notificados à URF de Coimbra, 13,73% não constavam dos RCM dos medicamentos suspeitos, dos quais 42,86% eram consideradas graves com relação causal imputada provável. Estes casos merecem especial atenção por parte do SNF por representarem novo conhecimento produzido acerca do perfil de segurança dos medicamentos, justificando a importância das NE como ferramentas de farmacovigilância.

## **1.9 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As quinolonas representam uma classe de antibióticos com valioso contributo no tratamento de infeções bacterianas, quer comunitárias quer nosocomiais. No entanto, muitas delas viram a sua utilidade decair com o incremento de resistências bacterianas, provocando uma diminuição dos recursos terapêuticos para a gestão dessas infeções. Como resposta a esta necessidade e dada a sua versatilidade estrutural, novas quinolonas foram e têm vindo a ser desenvolvidas, otimizadas e com melhor perfil de segurança, embora este desenvolvimento não consiga acompanhar a velocidade de surgimento das resistências, devido ao extenso tempo de investigação e às especificidades regulamentares. Desta forma, considera-se necessário consciencializar os profissionais de saúde e as organizações prestadoras de cuidados em saúde para a implementação e melhoria de protocolos de prática clínica, respeitando as várias recomendações da DGS, que permitam prolongar a utilidade das quinolonas e outros antibacterianos sendo, para tal, de extrema importância as investigações realizadas que permitam promover o conhecimento nesta área.

## 2 RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

---

### 2.1 NOTA INTRODUTÓRIA

A saúde comunitária pode definir-se como a saúde de um grupo de indivíduos <sup>69</sup>. Sendo o conceito de saúde, segundo a OMS, representado como um estado completo de bem-estar físico, psíquico, mental, emocional, moral e social <sup>70</sup>, é necessário observar e ir mais além da perspetiva biomédica clássica, centrada na gestão da doença, e resolver os determinantes gerais que impactam a saúde das populações, tais como o ambiente, o tecido social e a distribuição de recursos, vincando a responsabilidade de cada pessoa em alterar os seus comportamentos com vista a melhorar a sua saúde <sup>71</sup>.

Assim, de uma perspetiva de saúde comunitária, saúde não é simplesmente definida como um estado livre de doenças, mas como a capacidade das pessoas para se adaptarem, responderem, ou controlarem os desafios e mudanças que ocorrem na vida <sup>69</sup>.

A farmácia comunitária apresenta, como sugerido pela sua denominação, especial relevo em questões de promoção da saúde das populações, sendo a área mais representativa do campo de ação do farmacêutico quer pela visibilidade e importância que tem junto do público, quer pela quantidade de profissionais que absorve <sup>72</sup>. É um setor integrado e articulado com a rede de cuidados de saúde, representando muitas vezes o primeiro local a que os utentes recorrem em questões de saúde e o último local antes da toma de medicamentos. Daí resulta a importância da promoção do princípio do uso racional do medicamento, isto é, assegurar que o utente recebe o medicamento apropriado para as suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade <sup>73</sup>.

Cabe então, ao farmacêutico comunitário, intervir de forma centrada no doente, em particular, e no cidadão, em geral <sup>74</sup>, entendendo as determinantes sociais da comunidade onde exerce a sua atividade para conseguir comunicar verdadeiramente com os utentes, já que a conceção de saúde está dependente da conjuntura social, económica, política e cultural e não representa o mesmo para todas as populações <sup>75</sup>. Só assim poderá ver alargado o seu papel para além do medicamento e atuar como um agente de saúde pública <sup>76</sup>.

Esta capacidade de superar desafios e alargar a sua atividade como promotor de saúde e educador sanitário, aliada à relação secular estabelecida com a comunidade, valoriza o papel que o farmacêutico comunitário assume atualmente. Estes profissionais são vistos como uma fonte credível a quem vale a pena pedir conselho e a sua prática de aconselhamento representa uma mais-valia do ponto de vista social e económico, uma vez que a evita hospitaliza-

ções, episódios de urgência, traduzindo-se na obtenção de resultados definidos e mensuráveis voltados para a melhoria da qualidade de vida e redução da despesa em saúde <sup>77</sup>.

O exercício da prática farmacêutica requer uma formação técnico-científica extensa e específica, culminando com a realização de um estágio curricular que contribui para a aquisição de competências práticas e aptidões éticas, humanas e sociais. É neste âmbito que este relatório foi concretizado, referindo-se ao estágio realizado entre os meses de janeiro e março na Farmácia Machado, sob orientação do Dr. João Maia.

O presente relatório assume a estrutura de uma análise SWOT (*Strengths*, Pontos Fortes; *Weaknesses*, Pontos Fracos; *Opportunities*, Oportunidades e *Threats*, Ameaças), relativa ao local de estágio, aos conhecimentos adquiridos e atividades desenvolvidas ao longo do estágio, bem como a adequação do plano curricular.

## 2.2 ANÁLISE SWOT

### 2.2.1 Pontos Fortes

#### 2.2.1.1 Localização

A Farmácia Machado (FM) transferiu as suas instalações durante o mês de janeiro adquirindo maiores dimensões, o que contribuiu para a melhoria de condições quer para a equipa quer para os utentes que a frequentavam. O aumento da sala de atendimento ao público permitiu a implementação de zonas com diferentes características tais como locais de atendimento e locais de descanso e consulta de literatura. Por outro lado, possibilitou a aplicação organizada de técnicas de *merchandising* o que se traduziu num aumento de rotação de *stocks* e rentabilidade da farmácia. Além disso, o gabinete de atendimento personalizado ao público para a prestação de serviços permite uma maior discricção para discutir com o utente assuntos confidenciais, já que o sigilo profissional representa um dever ético <sup>78</sup>, bem como o alargamento do leque de serviços disponibilizados pela farmácia tais como medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, consultas nutricionais e fisioterapia.

Apesar sua transferência, a cobertura farmacêutica não se modificou uma vez que manteve a sua morada na Rua Bernardo Albuquerque, em Coimbra, na proximidade de zonas residenciais, escolas, faculdades, o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), o Instituto Português de Oncologia de Coimbra (IPO-C), o Centro de Saúde de Celas e a Maternidade Bissaya Barreto. A sua localização estratégica, contígua às referidas unidades de saúde, possibilita-lhe uma frequência heterogénea de utentes, o que me permitiu contactar com diversas situações que contribuiram para a minha aprendizagem e crescimento enquanto futura profissional de saúde.

### **2.2.1.2 Relação com os Utentes**

A FM é uma farmácia centenária, possuindo gerações de famílias fidelizadas e que constituem a maioria dos utentes que a frequentam. Isto permite à equipa da FM conhecer os seus utentes e ter uma oferta adequada às suas necessidades.

O sistema informático implementado na farmácia, SIFARMA 2000<sup>®</sup>, permite uma gestão eficaz dos utentes através das fichas de cliente. Estas fichas possuem os dados dos clientes e possibilitam, para além da consulta das vendas efetuadas a cada cliente nas vertentes comercial (desenvolvimento de ações de *marketing*) e de acompanhamento, a obtenção de listagens relativas à situação de créditos, débitos e saldos (remanescente), regularizar movimentos e consultar e reimprimir documentos. Da sua análise consegue-se traçar o histórico terapêutico e patologias associadas de cada utente o que permite a deteção de interações farmacológicas e eventuais erros de prescrição garantindo-se, assim, uma intervenção personalizada e individualizada por parte dos colaboradores da FM e tornando-os profissionais de destaque no que diz respeito à identificação e notificação de situações de farmacovigilância. Isto resulta na redução do tempo de atendimento e espera do utente, admitindo uma maior flexibilidade e otimização dos meios.

A relação próxima que os colaboradores da FM mantêm com os seus utentes, aliada à sua competência e simpatia, facilita a comunicação com estes e auxilia a sua ação enquanto promotores e educadores para a saúde. Esta comunicação mostra-se importante na problemática farmacêutica, não só na avaliação clínica da situação, como na transmissão de informações e esclarecimento de dúvidas acerca da saúde, doenças, exames médicos e seus resultados, medicamentos e seus modos de administração, conservação, padrões de utilização e efeitos.

### **2.2.1.3 Formação Contínua**

No âmbito da sua missão e objetivo, a FM apoia e incentiva os seus colaboradores a participarem em ações de formação, pretendendo ir ao encontro das necessidades de atualização de conhecimentos e de desenvolvimento de novas competências exigidas pelo contínuo progresso científico e tecnológico. Durante os três meses de estágio tive oportunidade de assistir a formações levadas a cabo por promotores de diversos produtos comercializados na farmácia, tais como Skinceuticals<sup>®</sup>, Lierac<sup>®</sup>, MartiDerm<sup>®</sup>, BioActivo<sup>®</sup>, Scholl<sup>®</sup>, Optrex<sup>®</sup>, FullMarks<sup>®</sup>, Nurofen<sup>®</sup>, Durex<sup>®</sup> e Biorga<sup>®</sup>, bem como mini-formações *online* referentes a produtos da área da dermocosmética através de um código facultado à farmácia. Todas estas ações permitiram-me adquirir conhecimentos específicos dos produtos, sendo um ponto-chave para o aconselhamento e escolha dos produtos mais indicados para cada situação.



Os cosméticos são uma categoria de produtos em forte expansão dada a sua crescente procura por consumidores cada vez mais informados, exigentes e preocupados com a estética e a sua saúde. Como resultado de uma sala de atendimento maior, que possibilitou a aquisição e exposição de variados produtos de cuidado pessoal, ocorreu um aumento do volume e valor de vendas desta categoria, que representa uma quota significativa no mercado interno da farmácia. Embora os produtos de cosmética não necessitem de uma autorização prévia para serem comercializados, o fabricante ou o responsável pela colocação no mercado deve notificar previamente à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) de que os seus produtos cumprem os requisitos legalmente instituídos pelo DL n.º 189/2008 de 24 de setembro <sup>79</sup>. Através das sessões a que assisti e da minha formação académica, nomeadamente a unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética, onde adquiri conhecimentos respeitantes aos diferentes tipos de pele, formas de os identificar e tipos de formulações e ingredientes adequados a cada caso, considero que usufruí de uma posição privilegiada e tive um papel fundamental relativamente à orientação e aconselhamento na aquisição destes produtos, tentando garantir a escolha mais adequada a cada caso. Esta área criou muitas vezes a oportunidade de acrescentar valor à transação através da venda cruzada com outros produtos como, por exemplo, suplementos, por forma a beneficiar o utente, e a farmácia.

Outra categoria fortemente solicitada pelos utentes é a dos suplementos alimentares. Entende-se por suplemento alimentar os “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estímulos ou combinada, comercializadas sob a forma pré-embalada e doseada” <sup>80</sup>. De acordo com o previsto no DL n.º 118/2015 de 23 de junho <sup>80</sup>, o fabricante ou o responsável pela colocação no mercado de suplementos alimentares, tem de notificar a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) dessa comercialização, devendo cumprir o disposto no referido diploma, nomeadamente no que se refere a rotulagem e a ingredientes. Grande parte destes produtos encontram-se no linear atrás do balcão de atendimento e são bastante heterogéneos no que diz respeito à sua finalidade, como são exemplos os calmantes e indutores do sono (com extratos de plantas tais como a valeriana e a passiflora e melatonina), os estimulantes físicos e mentais (como são exemplos os que possuem na sua constituição ginseng e *gingko biloba*), os imunoestimulantes, os multivitamínicos e minerais, e produtos de emagrecimento, entre outros. As suas vantagens são, assim, variadas. Contudo, o mecanismo de ação das substâncias presentes nestes produtos nem sempre é totalmente conhecido. Por esta razão, embora estes produtos sejam muitas vezes recomendados por mé-

dicos, requereram o meu especial cuidado e atenção no ato de dispensa, nomeadamente no que diz respeito à condição fisiológica do utente (como alterações decorrentes da gravidez), patologias associadas e terapêutica instituída, por forma a evitar possíveis eventos adversos, tornando imperativo que atentasse a tudo o que me era transmitido pelo utente por forma a avaliar o benefício da instituição de um suplemento, sugerindo-o, se assim o entendesse, ou no caso de o utente o solicitar.

#### **2.2.1.4 Serviços**

A determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos é um dos principais serviços prestados pela FM. Diariamente, inúmeros utentes dirigiam-se à farmácia para medir a sua pressão arterial, sendo encaminhados para o gabinete de atendimento personalizado, onde lhes era solicitado que repousassem antes da medição. Usufruí deste tempo para lhes questionar se tomavam algum anti-hipertensivo, quando foi a última vez que mediram este parâmetro e quais foram os resultados, já que este diálogo permite, para além de conhecer melhor o utente, estabelecer um ambiente menos tenso reduzindo, desta forma, o risco de “hipertensão da bata branca”, que se estima assumir uma significativa percentagem entre os hipertensos (falsamente) diagnosticados<sup>81</sup>. O aparelho utilizado na FM é um tensiómetro de pulso, embora não seja o que apresenta valores mais fidedignos. Dependendo do perfil do utente e do valor obtido, recomendava a implementação de medidas não farmacológicas ou o encaminhava para o médico. As medidas não farmacológicas intervêm no estilo de vida e passam pela adoção de uma dieta variada e equilibrada, prática regular de exercício físico (30 a 60 minutos, quatro a sete dias por semana) controlo do peso (índice massa corporal entre 18,5 e 25, e perímetro da cintura inferior a 94 cm, no homem, e inferior a 80 cm, na mulher), restrição do consumo excessivo de álcool, diminuição do consumo de sal e cessação do consumo de tabaco<sup>82</sup>. Estas recomendações eram facultadas simultaneamente sob pena de o utente não assimilar. Ao invés, a cada medição, remarcava uma data para monitorização da PA uma semana após, por exemplo, onde ia indicando estes conselhos.

Pontualmente fazem-se, também, medições de glicémia, solicitados principalmente por utentes diabéticos, por forma a manterem os seus níveis de glicémia controlados, embora nunca tenha efetuado nenhuma medição deste parâmetro.

Surgem também com alguma frequência, utentes com o intuito de se pesarem. Aos utentes com excesso de peso ou que demonstrassem vontade em perder peso, ao solicitarem, por exemplo, suplementos de emagrecimento, recomendava as consultas nutricionais realizadas na farmácia.

### 2.2.1.5 Protocolos

A FM desenvolve protocolos com diversas entidades, são elas as Farmácias Portuguesas, o VALORMED, e a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC).

A FM pertence ao grupo das Farmácias Portuguesas. Assim, os utentes que possuam o cartão “Saúda” podem apresentá-lo em cada compra que realizem na farmácia, em produtos de saúde e bem-estar e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), acumulando pontos. Estes pontos podem ser trocados diretamente por produtos constantes no catálogo ou podem ser transformados em vales de dinheiro que podem ser gastos em qualquer farmácia aderente. Embora este protocolo seja maioritária e lucrativamente pernicioso para a FM, pois o balanço entre pontos rebatidos e os atribuídos, determinado mensalmente é geralmente negativo, é uma boa forma de fidelizar clientes e promover a rotação de *stocks*.

O VALORMED é um sistema de gestão dos resíduos das embalagens vazias e medicamentos fora de uso, licenciada pelos Ministérios do Ambiente e da Economia, resultado da colaboração de diversas entidades farmacêuticas com o objetivo de consciencializar o público para a especificidade do medicamento enquanto resíduo <sup>83</sup>. O contentor de recolha VALORMED encontra-se à entrada da farmácia e assim que repleto é selado e enviado com um distribuidor de medicamentos, que o transporta o para as suas instalações e o retém em contentores estanques até serem encaminhados para um centro de triagem <sup>84</sup>. A escolha do distribuidor, bem como a identificação do contentor através do seu número de série, é feita através do SIFARMA2000<sup>®</sup>. De notar que o facto de a recolha ser feita pelo distribuidor de medicamentos, evita um consumo adicional de combustíveis fósseis contribuindo, assim, para a redução da pegada ecológica ambiental <sup>85</sup>.

A LPCC é uma Associação Cultural e de Serviço Social que assiste financeiramente doentes oncológicos em todas as fases da doença com elevadas fragilidades monetárias, garantindo a acessibilidade do doente aos cuidados de saúde, encargos que por si só não conseguiria suprir <sup>86</sup>. Assim, são encaminhados diariamente para a FM vários doentes oncológicos que apresentam para além da receita médica um documento de referência com os seus dados, a identificação da(s) receita(s) a ser comparticipada e o valor da comparticipação, devidamente rubricada por um responsável da LPCC. Esses documentos de referência são guardados na farmácia, anexados ao recibo assinado pelo aquirente e a uma cópia da receita. O crédito é regularizado mensalmente e todas as faturas são emitidas e enviadas. Estas situações possibilitaram-me o alargamento das minhas valências comunitárias, sociais e humanitárias.

Grande parte destes utentes traz, devido à sua condição, prescrições de medicamentos contendo substâncias psicotrópicas e estupefacientes. Nestes casos, prestava especial aten-

ção em explicar ao utente ou ao adquirente como deveria ser feita a toma do medicamento uma vez que estas substâncias atuam diretamente no Sistema Nervoso Central (SNC), estimulando-o ou inibindo-o pelo que podem, conseqüentemente, causar alterações de comportamento e consciência e conduzir a tolerância e dependência física e psicológica. No ato de dispensa de medicamentos contendo substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicas, listadas em anexo no DL n.º 15/93 de 22 de janeiro <sup>87</sup>, ou qualquer das substâncias referidas no n.º I do artigo 86º do Decreto Regulamentar n.º 61/94 de 12 de outubro <sup>88</sup>, procedia ao registo informático dos dados do utente e do adquirente, onde também constam a identificação da prescrição, a identificação da farmácia, a identificação do(s) medicamento(s) e a data da dispensa. No fim da venda saíam, juntamente com o recibo, duas cópias do documento de registo de saída de psicotrópico onde constavam as informações supracitadas. No caso de receitas manuais ou materializadas, esses documentos eram colados no verso das cópias da receita, sendo posteriormente enviado o original da receita ao subsistema de saúde responsável pela comparticipação e o duplicado enviado ao INFARMED. Um outro duplicado era arquivado na FM, onde deve permanecer durante três anos. Mensalmente era impressa uma listagem de saídas de psicotrópicos, sendo conferida com as receitas e documentos de registo de saída referentes a cada dispensa. Isto permitiu-me compreender melhor as disposições legais deste tipo de substâncias.

### **2.2.1.6 Sistema Informático, Gestão e Organização**

O sistema SIFARMA2000<sup>®</sup> desenvolvido pela Glintt e utilizado por cerca de 90% das farmácias em Portugal <sup>89</sup> é mais do que um sistema informático, representa uma ferramenta valiosa de apoio à gestão. Este instrumento permite um atendimento célere, para o qual também muito contribuíram as receitas desmaterializadas, e de excelência, uma vez que permite cruzar informações detalhadas sobre cada medicamento, tais como composição, posologia e interações, com o perfil terapêutico de cada utente, possibilitando um aconselhamento personalizado e assegurando o uso seguro e correto dos medicamentos.

Este programa permite ainda analisar e gerir todos os fluxos de produtos, nomeadamente a elaboração e receção de encomendas, gestão e regularização de devoluções, controlo de existências, controlo de prazos de validade, histórico de vendas e compras, gestão de quebras e preparação e produção de relatórios de inventário. Além disso, esta ferramenta auxilia na gestão do receituário, organizando automaticamente as receitas recolhidas para cada plano de comparticipação em lotes de trinta receitas, identificadas pelo respetivo verbe. O conjunto dos lotes de determinado plano, relativos ao mês de faturação, constituem uma série, e são identificados pela “Relação Resumo de Lotes”. As séries fechadas são fatu-

radas à entidade responsável pelo respetivo plano de comparticipação, sendo que para cada entidade é enviada uma única fatura, com os valores associados ao conjunto de todos os planos que ela engloba <sup>90</sup>.

Na FM, todas as receitas são conferidas diariamente por todos os colaboradores permitindo, desta forma, a deteção precoce de possíveis erros que tenham ocorrido no momento da dispensa, quer no que diga respeito ao medicamento, à dosagem, à fórmula farmacêutica ou à dimensão da embalagem, quer a erros na própria receita que tenham passado despercebidos no período de atendimento, de que são exemplos a ausência da assinatura do prescriptor ou prazo de validade expirado. Aquando da deteção de um erro, a equipa da FM age com a maior diligência para o resolver. No caso de o erro ter ocorrido no momento da dispensa, procura-se contactar o utente o quanto antes, por forma a resolver o equívoco e comutar o produto em questão. Quando o erro for da própria receita, tenta-se contactar o utente ou o próprio prescriptor, para que a receita seja corrigida ou para que prescreva uma nova. Desta forma, são evitadas possíveis complicações em consequência dos medicamentos mal cedidos, e assegurado o pagamento do valor da comparticipação à farmácia.

Para a boa compreensão da organização da FM e para o meu desempenho profissional, muito contribuíram as unidades curriculares de Organização e Gestão Farmacêutica e Deontologia e Legislação Farmacêutica, representando elementos chave do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF).

## **2.2.2 Pontos Fracos**

### **2.2.2.1 Nomes Comerciais e Indicação Farmacêutica**

Um dos principais obstáculos pessoais que surgiram no atendimento ao público foi o de associar nomes comerciais à denominação comum internacional (DCI), principalmente quando os utentes não o pronunciavam corretamente. Embora estes sejam conhecimentos que se vão adquirindo com a prática profissional, fez com que muitas vezes não conseguisse perceber o tipo de terapêutica e tivesse de recorrer ao SIFARMA, à internet ou à equipa para conseguir aconselhar devidamente o utente. Para o contorno desta barreira muito contribuiu o desempenho das atividades de receção e armazenamento de encomendas, permitindo-me conhecer as existências e a localização dos produtos na farmácia bem como relacionar os nomes comerciais, substâncias ativas e indicações terapêuticas. Isto traduziu-se na melhoria do atendimento pela agilização do processo, pois diminuiu o tempo de procura dos produtos, e pela prestação de um melhor aconselhamento dado o maior conhecimento dos produtos.

Outra dificuldade pessoal decorrente do atendimento foi a de identificar os medicamentos passíveis de indicação farmacêutica, isto é, MNSRM. Considero que isto se deve, em parte, ao facto de existir uma única unidade curricular que contempla a Intervenção Farmacêutica em Autocuidados de Saúde e a Fitoterapia. Sendo áreas de elevado relevo na prática profissional em farmácia comunitária, a meu ver deveriam ser isoladas e abordadas com maior profundidade.

Sendo a farmácia comunitária muitas vezes o primeiro local de escolha dos utentes para resolver problemas relacionados com a saúde, nomeadamente no que se refere a situações agudas e patologias caracterizadas por sintomas ligeiros, o farmacêutico é chamado a intervir ativamente, colocando o seu conhecimento e competência ao serviço do utente, a avaliar, decidir e acompanhar as medidas que achar corretas, sejam elas o aconselhamento de medidas não farmacológicas, a indicação farmacêutica ou o encaminhamento para consulta médica. Entende-se, pois, por indicação farmacêutica o aconselhamento farmacêutico em que o profissional analisa as queixas de saúde, normalmente autolimitadas e tratadas até cinco dias, ou três dias no caso de febre, recomenda um MNSRM e fornece toda a informação necessária sobre o medicamento, como por exemplo o modo de administração, a dose e a posologia <sup>91</sup>. As situações passíveis de indicação farmacêutica são as mesmas das de automedicação e estão listadas no Despacho n.º 17690/2007 de 23 de julho <sup>92</sup>, apresentando-se de forma agrupada pelos sistemas do organismo humano. O mencionado documento define automedicação como a “utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”. A automedicação compreende, então, a utilização de MNSRM, mas compreende também os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) existentes no domicílio de cada um, de anteriores prescrições ou obtidos ilicitamente, isto é, sem apresentação da correspondente receita <sup>93</sup>. É, então, imprescindível que o farmacêutico oriente a automedicação através da educação e promoção da saúde, capacitando os indivíduos e a comunidade para controlar a sua saúde, no sentido de a melhorar, isto é, aumentando a sua literacia em saúde, que é definida pela OMS como o conjunto de “competências cognitivas e sociais e a capacidade dos indivíduos para ganharem acesso a compreenderem e a usarem informação de formas que promovam e mantenham boa saúde” <sup>94</sup>.

#### **2.2.2.2 Créditos**

O SIFARMA2000<sup>®</sup> permite conceder crédito a um utente. Esta operação é, normalmente, realizada a utentes habituais na farmácia com base na confiança gerada entre o este e a FM, sendo a análise do risco de crédito muito superficial. Para atribuição de crédito a um

utente é necessário selecionar a opção “conta corrente” na ficha de cliente, bem como estabelecer um limite para o crédito. Esses créditos podem ser referentes a vendas sem receita, com receita ou suspensas. As vendas suspensas permitem a dispensa de medicação crónica sem a apresentação imediata da receita médica. Este tipo de situações é recorrente na FM, uma vez que só no fim das embalagens prescritas em cada receita médica é que muitos utentes se deslocam ao Centro de Saúde para solicitar uma nova. As vendas suspensas podem ser realizadas a crédito ou pagas imediatamente, sendo que no último caso o utente paga a medicação na totalidade e aquando da entrega da receita médica e do talão da venda suspensa é-lhe devolvido o valor da comparticipação.

Embora os saldos em dívida possam ser visualizados na ficha do cliente, este parâmetro não é acompanhado com regularidade e mesmo durante o atendimento diário não é confirmado. Isto fez com que, na última listagem fossem detetados créditos com vários anos, alguns dos quais de pessoas já falecidas ou com as quais era impossível o contacto. Daqui urge a necessidade do preenchimento correto das fichas com todos os dados dos utentes, bem como da sua regular atualização. Isto é um ponto enormemente nocivo para a FM, o qual tentei reduzir com a atualização das fichas dos utentes e através da adoção de procedimentos preconizados em cada atendimento, como o de iniciar sempre a venda com a convocação da ficha do cliente e a de analisar sempre este parâmetro em cada ficha.

Por outro lado, quando era mencionado aos utentes que tinham créditos nas suas fichas com já algum tempo, despoletava-se nestes um sentimento de revolta e desconfiança pois, muitos deles sendo utentes habituais da farmácia, nunca antes lhes tinham referido esses valores em dívida e dos quais já não tinham memória. Esta situação era agravada quando não existia em arquivo a prova de tal transação. Para contornar esta situação, procedia sempre ao arquivo de todos os talões de crédito, devidamente assinados pelo utente ou outro que tenha vindo em seu nome, sem exceção.

### **2.2.3 Oportunidades**

#### **2.2.3.1 Serviços Farmacêuticos e Serviços nas Farmácias**

Os serviços farmacêuticos passíveis de serem prestados pelas farmácias estão definidos pela Portaria n.º 1429/2007 de 2 de novembro <sup>95</sup>, prevista no DL n.º 307/2007 de 31 de agosto <sup>96</sup>, e recentemente atualizada pela Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril <sup>97</sup>. São eles:

*a) Apoio domiciliário;*

É permitido às farmácias e, no caso de MNSRM, também aos locais de venda destes medicamentos, dispensarem-nos através da Internet e ao domicílio. Pensando especialmente nas

situações em que as pessoas são impossibilitadas de se deslocarem à farmácia, isto permitiria uma nova e inovadora forma de relacionamento da FM com os utentes.

- b) Administração de primeiros socorros;*
- c) Administração de medicamentos;*
- d) Utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica;*

A atividade auxiliar da terapêutica pode eventualmente ser desenvolvida na FM, nomeadamente através de serviços como a terapia da fala, terapia ocupacional, podologia, entre outras <sup>98</sup>.

- e) Administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV);*

Esta alínea refere-se à administração de medicamentos injetáveis via subcutânea (SC) ou intramuscular (IM), de que são exemplos alguns anti-inflamatórios e relaxantes musculares, e de vacinas não incluídas no PNV, tais como *Influenza*, *Hepatite A* e *Pneumococos*, que podem, mediante formação complementar específica reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos, representar tarefas passíveis de serem executadas pelos farmacêuticos membros da FM <sup>99</sup>.

- f) Programas de cuidados farmacêuticos;*

A medição dos parâmetros bioquímicos de que são exemplos o ácido úrico, INR e o colesterol podem ser implementados na FM. Também os programas de gestão de doença específicos para a diabetes, a hipertensão arterial e a asma/DPOC podem ser executados, baseando-se no seguimento farmacoterapêutico destes doentes. É provado que a intervenção farmacêutica neste âmbito resulta na melhoria dos resultados clínicos <sup>100</sup>.

- g) Consultas de nutrição;*
- h) Programas de adesão à terapêutica, de reconciliação da terapêutica e de preparação individualizada de medicamentos, assim como programas de educação sobre a utilização de dispositivos médicos;*

Todos estes serviços de cuidados farmacêuticos poderiam ser implementados na FM já que o farmacêutico consegue, muitas vezes, pela sua proximidade com a população, que o utente se responsabilize pela sua saúde e cumpra a terapêutica que lhe foi instituída pelo médico. A reconciliação da terapêutica é um serviço que permite a monitorização do uso do medicamento e requer a revisão da terapêutica medicamentosa sempre que ocorram alterações, com o objetivo de evitar discrepâncias, nomeadamente omissões, duplicações ou doses inadequadas, promovendo a adesão à medicação e contribuindo para a prevenção de incidentes relacionados com a medicação <sup>101</sup>.



- i) Realização de testes rápidos para o rastreio de infeções por VIH, VHC e VHB (testes ‘point of care’), incluindo o aconselhamento pré e pós -teste e a orientação para as instituições hospitalares dos casos reativos, de acordo com as redes de referência hospitalar aprovadas e os procedimentos estabelecidos pelas entidades do Ministério da Saúde com competência na matéria;*

Este serviço passou a ser incluído nos serviços farmacêuticos recentemente. Esta medida visa a deteção precoce destes casos, por forma possibilitar a quebra do ciclo de transmissões, de acordo com o Programa Nacional para as Hepatites Virais <sup>102</sup> e o Programa Nacional para a Infeção VIH, SIDA e Tuberculose <sup>103</sup>, que integram os programas de saúde prioritários no âmbito do Plano Nacional de Saúde (PNS) pelo Despacho n.º 6401/2016 de 16 de maio <sup>104</sup>, alterado pelo Despacho n.º 1225/2018 de 5 de fevereiro <sup>105</sup>, e visam a irradiação epidémica destas infeções em Portugal até 2030. Para se atingir esta meta, muito contribui também o Programa de Troca de Seringas (PTS), implementado nas farmácias portuguesas desde 1993, que consiste na dispensa gratuita de um kit composto por duas seringas, duas ampolas de água bidestilada, dois filtros, dois recipientes para preparação da substância e duas carteiras de ácido cítrico, em troca de seringas usadas por utilizadores de drogas injetáveis e que rende 2,40 € à farmácia por cada kit dispensado <sup>106</sup>.

- j) Serviços simples de enfermagem, nomeadamente tratamento de feridas e cuidados a doentes ostomizados;*  
*k) Cuidados de nível I na prevenção e tratamento do pé diabético, de acordo com as orientações estabelecidas pela Direção-Geral da Saúde*

Os cuidados de nível I contemplam essencialmente medidas preventivas passando pela educação do diabético e seus familiares, nomeadamente acerca dos cuidados a ter com os pés, incluindo a higiene e hidratação da pele, o conhecimento dos agentes agressores, o uso de palmilhas ou suportes plantares, o calçado adequado e a remoção de calosidades. Este serviço contempla ainda o exame do pé e tratamento de lesões não ulcerativas <sup>107</sup>.

Todos os referidos serviços podem ser implementados ou alargados na FM exceto as consultas nutricionais que já são efetuadas e, mediante cobrança de um valor adicional pela prestação (à exceção do PTS), podem representar fonte de rendibilidade à FM. A implementação destes serviços poderia ser, também, vantajosa para a minha experiência de estágio, conhecendo a aplicação prática de alguns conceitos aprendidos durante o percurso académico.

### **2.2.3.2 Medicamentos Manipulados**

Os medicamentos manipulados são definidos, segundo a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. A preparação destas especialidades farmacêuticas é reservada ao sector farmacêutico e, embora esta prática seja cada vez menos frequente nas

farmácias comunitárias, assume ainda alguma importância na personalização de produtos farmacêuticos medicamentosos principalmente nas áreas da dermatologia e da pediatria.

Desta forma, esta prática poderá permitir à FM a sua diferenciação, promovendo mais serviços, para além de manter a tradição da atividade farmacêutica. Este também representa um serviço que gostaria de ter contactado durante este estágio.

## **2.2.4 Ameaças**

### **2.2.4.1 Medicamentos Esgotados**

A conjuntura socioeconómica do nosso país tem vindo a prejudicar o mercado farmacêutico, nomeadamente devido à redução constante do preço dos medicamentos, das margens de comercialização dos distribuidores e das farmácias e da comparticipação do Estado. A elevada dependência do Estado como principal cliente das farmácias, faz com que atrasos no pagamento se tornem insustentáveis <sup>108</sup>. Como resposta à crise económica desde a indústria farmacêutica (IF) à farmácia, foram desenvolvidas medidas de contenção de custos, tais como a eliminação de grandes *stocks*. Consequentemente, a facilidade de rutura dos mesmos aumenta e torna-se notória no dia-a-dia de uma farmácia comunitária <sup>109</sup>.

Por outro lado, a distribuição paralela entre os diferentes mercados nacionais no âmbito do Espaço Económico Europeu (EEE), cujos principais incentivos são as diferenças de preço numa magnitude que permita ao importador ter lucro, conduz à transferência de medicamentos do seu mercado original onde é vendido pelo detentor da autorização de introdução no mercado (AIM), para outro onde é vendido pelo importador. Este fenómeno não conduz à convergência de preços entre mercados diferentes, mas limita o acesso e a disponibilização dos produtos nos países de origem, uma vez que o detentor da AIM rateia esses produtos após um estudo do consumo nacional natural <sup>110; 111</sup>.

Este tipo de prática tornou-se possível aquando da instituição do Tratado de Maastricht, em 1992, permitindo o livre comércio de bens e serviços dentro do EEE <sup>111</sup>. Assim, tornou-se necessário gerir a qualidade com que o medicamento circula dentro do EEE pelo que foram criadas diversas diretivas europeias que culminaram com a instituição, em 1995, da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMEA, agora EMA), em acordo ao Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, de 22 de julho de 1993 <sup>112</sup>, desenvolvida ao estabelecer-se o Sistema Europeu de Autorização de Medicamentos, em particular os procedimentos centralizados e de reconhecimento mútuo <sup>44</sup>.

A harmonização e uniformização regulamentar da autorização de comercialização, produção, distribuição e utilização de medicamentos, têm como objetivo a defesa da saúde pública e animal, através da garantia de igualdade no acesso ao medicamento, assegurando igual

direito à saúde. Contudo, podem ter efeitos perversos pois favorecem a distribuição paralela beneficiando, desta forma, agentes que não acrescentam valor à cadeia do medicamento e desfavorecendo economicamente os detentores da AIM, o que se traduz numa diminuição dos investimentos em investigação e desenvolvimento e consequente diminuição da criação de verdadeira inovação.

Face a este problema, o DL n.º 176/2006 de 30 de agosto <sup>114</sup> (Estatuto do Medicamento) e a Deliberação n.º 021/CD/2011 do INFARMED <sup>115</sup>, estabelecem a obrigatoriedade dos detentores da AIM em conjunção com os distribuidores grossistas, em assegurar o fornecimento adequado e contínuo dos medicamentos de forma a satisfazer as necessidades dos doentes. Cabe ao INFARMED o estabelecimento de critérios de determinação das quantidades mínimas de medicamentos que devem ser mantidas permanentemente pelos distribuidores, por forma a garantir o dever de fornecimento das farmácias.

As farmácias comunitárias apresentam também um papel de relevo na transmissão ao INFARMED dos medicamentos solicitados que se encontrem esgotados, considerando-se o prazo máximo de doze horas <sup>115</sup>. Esta comunicação é feita, no caso da FM, através do SIFARMA2000<sup>®</sup> aquando do registo das encomendas.

A compreensão destes fenómenos em muito foi conseguida através dos conhecimentos adquiridos na unidade curricular “Assuntos Regulamentares”, pelo que representa um ponto-chave da minha formação académica.

#### **2.2.4.2 Diminuição do Preço dos Medicamentos**

O regime de preço máximo dos MSRM e dos MNSRM comparticipados, bem como as margens de comercialização dos distribuidores grossistas e das farmácias são regulamentados pelo Estado através da Portaria n.º 195-C/2015 de 30 de junho <sup>116</sup>, prevista pelo DL n.º 97/2015 de 1 de junho <sup>117</sup>.

O preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos a serem introduzidos pela primeira vez em Portugal é determinado com base num sistema de referenciação internacional, onde se compara o preço para o mesmo medicamento ou, no caso de este não existir, para as especialidades farmacêuticas idênticas ou essencialmente similares, nas fases de produção ou importação (PVA), nos três países de referência que, no caso de Portugal são Espanha, França e Itália <sup>118</sup>. Ao PVA acrescem as margens máximas de comercialização do armazenista grossista e da farmácia, a taxa de comercialização e o IVA <sup>116; 117</sup>.

Embora este sistema vise assegurar um preço mais baixo para o medicamento inovador ou, pelo menos, nivelar o seu preço permitindo aumentar a acessibilidade aos medicamentos por parte da população em geral, pode tornar-se altamente lesivo para os países mais pe-

quenos e mais pobres, como é o caso de Portugal, uma vez que as empresas podem optar por não comercializar os seus medicamentos nesses territórios sob pena de afetar negativamente o preço num mercado mais atrativo.

Por outro lado, o escrutínio do real valor de novos medicamentos com vista à redução do impacto nas despesas em saúde, afeta significativamente no lucro potencial desses medicamentos, promovendo um decréscimo considerável no investimento em investigação e desenvolvimento, resultando em menos moléculas novas a entrar no mercado quando comparados com mercados de preço livre <sup>119; 120</sup>. Para aumentar a quota de genéricos e assim reduzir as despesas em saúde, foi instituído pela Portaria n.º 262/2016 de 7 de outubro <sup>121</sup>, um sistema de incentivos às farmácias onde estas são remuneradas em 0,35 € por cada embalagem de medicamentos dispensados com preço igual ou inferior ao quarto preço mais baixo do grupo homogéneo. Para efeitos da apuração do montante de poupança alcançada pelo Ministério da Saúde através da redução do preço de referência é feita uma comparação face ao trimestre homólogo. No caso de se verificar que diferença entre a poupança e os custos decorrentes do pagamento destes incentivos é negativa, no mês seguinte ao apuramento daquela diferença haverá um desconto automático, que será abatido aos montantes devidos por comparticipação dos medicamentos do receituário e apurados pelo Centro de Conferência de Faturas. Embora à primeira vista pareça uma iniciativa aliciante, este sistema não cobre o esforço económico das farmácias que perdem em média 0,39 € de cada vez que dispensam um dos quatro medicamentos genéricos mais baratos <sup>122</sup>.

Por outro lado, as políticas e medidas de transparência de preços, através e da menção do preço do quinto medicamento genérico mais barato no guia de tratamento <sup>123</sup> e da aplicação *mobile* gratuita “Poupe na Receita” desenvolvida pelo INFARMED <sup>124</sup> (que conta já com mais de dez mil transferências na *Play Store* <sup>125</sup>), visam também o aumento da quota dos genéricos, eliminando progressivamente a venda de medicamentos mais dispendiosos. Ora, sendo uma farmácia comunitária um estabelecimento de comércio a retalho, onde cerca de  $\frac{3}{4}$  das vendas em valor são MSRM, as margens de comercialização baixas associadas ao preço cada vez mais baixo dos medicamentos, causados pela reduzida inovação e pelo surgimento dos genéricos, resultam numa diminuição do valor de vendas das farmácias e, consequentemente, da sua rentabilidade <sup>126</sup>.

Uma forma que a IF encontra para gerir o ciclo de vida dos seus produtos perpetuando a marca e, por outro lado, escapando à regulação dos preços pelo Estado é a conversão de MSRM para MNSRM e não comparticipados, ou *switching*, embora esta conversão requeira indicações passíveis de automedicação e cuja duração de toma máxima seja de duas semanas <sup>127</sup>. Isto ameaça negativamente a economia das farmácias uma vez que estes medica-

mentos podem passar a ser comercializados em locais de venda de MNSRM, como disposto no DL n.º 134/2005 de 16 de agosto <sup>128</sup>.

Também a constante redução da comparticipação dos medicamentos, diminuindo a força do Estado Providência e aumentando os encargos para os utentes desfavorece o mercado farmacêutico. Isto é parcialmente compensado com a tendência de crescimento do PIB <sup>129</sup> aliada à reposição das pensões pelo atual governo, permitindo um aumento do poder de compra dos consumidores e que associado à progressiva propensão do utente pela sua saúde poderá relacionar-se com um aumento do volume de vendas das farmácias. A apoiar esta tendência, os Relatórios de Monitorização do Mercado Ambulatório referente ao ano de 2017 expõem que o valor do mercado de medicamentos nas farmácias aumentou, no ano de 2017, 1,3% face ao período homólogo, com o aumento do preço médio por embalagem em 0,5% <sup>130</sup>. Os medicamentos líderes em termos de encargos no Serviço Nacional de Saúde (SNS) mantiveram-se os mesmos em relação ao ano homólogo. Foram eles as associações de metformina com vildagliptina e com sitagliptina, e o rivaroxabano, medicamentos estes que estão sob proteção de patente pelo que ainda não possuem genéricos <sup>131</sup>.

Para a compreensão destes conceitos a unidade curricular de “Marketing e Comunicação Farmacêutica” teve especial peso e importância.

#### **2.2.4.3 Locais de Venda de MNSRM**

O DL n.º 134/2005 de 16 de agosto <sup>128</sup> permite a comercialização de MNSRM não participados fora das farmácias, em locais devidamente autorizados pelo INFARMED e que cumpram os requisitos legais e regulamentares, estabelecidos pela Portaria n.º 827/2005 de 14 de setembro <sup>132</sup>.

A admissão destes locais visa o aumento da acessibilidade dos MNSRM pela população quer pelo aumento do número de pontos de venda quer em termos de preço. Pertencendo, na sua maioria, a grandes cadeias de hipermercados, estes estabelecimentos adquirem os produtos em grandes quantidades pelo que conseguem praticar preços muito mais baixos dos que são possíveis nas farmácias representando, em 2016, cerca de 17% da quota dos MNSRM <sup>119</sup>.

Contudo, o ser barato ou caro não tem só que ver com o valor monetário do produto, mas também com o serviço associado <sup>133</sup>. Esta noção de produto ampliado traduz-se numa vantagem concorrencial das farmácias face a estes estabelecimentos que, embora estejam sob direção técnica de um farmacêutico ou técnico de farmácia <sup>128</sup>, são maioritariamente constituídos por colaboradores que não têm formação suficiente para realizar um adequado aconselhamento quanto aos produtos que dispensam, o que constitui um grave risco para a

saúde pública. Cabe, então, ao farmacêutico comunitário, através de um atendimento personalizado e de excelência onde evidencie a sua formação e qualificação, demonstrar aos consumidores as mais-valias de escolher a farmácia para resolução dos seus problemas relacionados com a saúde.

A unidade curricular “Organização e Gestão Farmacêutica” permitiram-me ter conhecimento destes conceitos, desenvolver a minha aptidão crítica e melhor perceber a necessidade de procura constante de melhoria contínua.

### 2.3 CASO PRÁTICO

De entre os diversos casos com que me deparei, houve um que mereceu especial atenção.

Em conversa com uma utente da FM, esta refere-me que havia lido o livro “Colesterol: Mitos e Realidades” de Manuel Pinto Coelho, onde estavam descritas inúmeras complicações para a saúde decorrentes da toma de estatinas e que, portanto, tinha tomado a decisão de parar de fazer esta terapêutica. Eu contra-argUMENTEI com os riscos de manutenção de níveis elevados do colesterol e por forma a perceber o risco desta decisão, aprofundei o assunto descobrindo que a sua única patologia era a hipercolesterolemia e que fazia sinvastatina 20 mg há vários anos, tendo começado esta terapêutica farmacológica porque o seu valor total de colesterol era de 210 mg/dl, sem nunca antes lhe terem sido aconselhadas medidas não farmacológicas. Ora, sendo uma utente com baixo risco de desenvolver doença cardiovascular a terapêutica farmacológica só deveria ser iniciada se o colesterol LDL fosse superior a 190 mg/dl, precedida sempre de intervenção no estilo de vida <sup>134; 135; 136</sup>.

Assim, face ao exposto, aconselhei à utente a prática regular e continuada de exercício físico, como ginástica ou caminhadas, e a adoção de uma dieta equilibrada pobre em gorduras. Ainda lhe sugeri um suplemento alimentar à base de arroz vermelho, que contém monacolina K, substância que se relaciona estruturalmente com a lovastatina, uma estatina duas vezes menos potente que a sinvastatina <sup>137</sup>. É reconhecida pela Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) que a ingestão diária de 10 mg de monacolina k presentes em preparações de arroz vermelho fermentado contribui para a manutenção dos níveis normais de colesterol no sangue <sup>138</sup>.

## 2.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como já foi referido, a conjuntura socioeconómica tem afetado negativamente o mercado farmacêutico, obrigando as farmácias e os farmacêuticos a redefinirem o seu posicionamento, o que já se verificou no passado motivado pela industrialização do medicamento. Estes profissionais demonstram uma capacidade única de adaptação e superação de desafios, incorporando no cerne do seu negócio fatores relacionados com o aperfeiçoamento permanente das farmácias e desempenhando notavelmente todas as atividades que lhes são confiadas. A sua proximidade com a população e o seu vasto conhecimento científico do medicamento fazem com que este profissional tenha um posicionamento estratégico no sistema de saúde, contribuindo para a promoção da saúde pública e para a resolução de problemas da comunidade. Os seus utentes reconhecem-lhe a disponibilidade, confiança, dedicação e competência e respondem com níveis de satisfação e de lealdade muito dificilmente atingíveis por outros setores da atividade económica <sup>139</sup>.

Sendo a farmácia comunitária a área mais visível do campo de atuação do farmacêutico, é de capital importância os estudantes, enquanto futuros profissionais e provavelmente futuros farmacêuticos comunitários, efetuarem estágio nesta área. O estágio realizado na FM permitiu-me alargar valências, nomeadamente no que diz respeito à comunicação, e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico.

Enquanto estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra gozamos de uma formação de excelência e de competências que nos diferenciam, nomeadamente a busca constante de autossuperação e de criação de valor para a saúde e bem-estar da comunidade. Detemos uma formação ampla, abordando áreas em desenvolvimento no campo farmacêutico, o que nos abre portas e nos torna multifacetados. Cabe-nos a nós continuarmos a aperfeiçoar-nos e fazermos bom uso do título que iremos adquirir.

### 3 RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

---

#### 3.1 NOTA INTRODUTÓRIA

Designa-se por Farmácia Hospitalar, segundo o DL n.º 44204/1962 de 12 de fevereiro<sup>140</sup>, as atividades desenvolvidas em departamentos com autonomia técnica, designados de serviços farmacêuticos, em organismos hospitalares ou sistemas a eles ligados. Nesse contexto, o farmacêutico hospitalar é o profissional que, habilitado com o grau de especialista, é responsável pela problemática do medicamento no âmbito dos vários níveis de cuidados, quer diferenciados, quer nos cuidados primários ou continuados sob tutela das Administrações Regionais de Saúde, I.P. (ARS).

As ARS são institutos públicos integrados na administração indireta do Estado, dotados de autonomia administrativa, financeira e património próprio, que têm por missão garantir à população da respetiva área geográfica de intervenção o acesso à prestação de cuidados de saúde de qualidade, adequando os recursos disponíveis às necessidades em saúde, respeitando as leis de equidade, cumprindo e fazendo cumprir o Plano Nacional de Saúde (PNS) na sua área de intervenção<sup>141; 142; 143</sup>. Existem cinco ARS a nível nacional<sup>141</sup>, sendo que cada uma dispõe de serviços públicos de saúde desconcertados com autonomia administrativa designados por Agrupamentos de Centros de Saúde do Serviço Nacional de Saúde (ACES) compostos por um conjunto de unidades funcionais de prestação de cuidados de saúde primários à população da sua área geográfica (UF)<sup>144</sup>. Destas UF constam as Unidades de Saúde Familiar (USF), Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP), Unidades de Cuidados na Comunidade (UCC), Unidades de Saúde Pública (USP), Unidades de Recursos Assistenciais Partilhados (URAP), e outras unidades propostas pelas respetivas ARS e aprovadas por despacho do Ministro da Saúde que venham a ser consideradas necessárias. Cada UF é constituída por uma equipa multiprofissional, com autonomia organizativa e técnica e atua em intercooperação com as demais UF do centro de saúde e do ACES<sup>144</sup>.

A ARS Centro abrange cerca de 17% da população de Portugal continental (dados de 2015) e articula-se com cerca de 300 UF<sup>145; 146</sup> (**Apêndice 13**), sendo constituída por cinco departamentos, quatro unidades orgânicas flexíveis e pelo Gabinete Jurídico do Cidadão, cujas competências estão definidas na Deliberação n.º 400/2013 de 19 de fevereiro<sup>147</sup>. Para além disso, a ARS Centro possui quatro estruturas de apoio especializadas que funcionam na dependência hierárquica do Conselho Diretivo e onde se encontram incluídos os Serviços Farmacêuticos, denominados de Gabinete de Farmácia e Medicamento (SF-GFM), local onde foi realizado o estágio e que abrange áreas de intervenção da atividade farmacêutica nomeadamente, na organização e gestão dos serviços farmacêuticos, a supervisão técnica da aquisi-



ção de medicamentos e dispositivos médicos, os sistemas de distribuição e a informação e atividades de farmácia clínica <sup>147</sup> (**Anexo 2**).

À semelhança do anterior, este relatório apresenta estrutura de uma análise SWOT (*Strengths*, Pontos Fortes; *Weaknesses*, Pontos Fracos; *Opportunities*, Oportunidades e *Threats*, Ameaças), onde serão discutidos alguns aspetos relativos ao local de estágio e às atividades aí desenvolvidas.

## 3.2 ANÁLISE SWOT

### 3.2.1 Pontos Fortes

#### 3.2.1.1 Organização e gestão dos serviços farmacêuticos

Os SF-GFM, coordenados pela Dr.<sup>a</sup> Catarina Coelho, Farmacêutica Hospitalar, e contam com uma equipa multidisciplinar de vários ACES constituída por Farmacêuticos, Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), Assistentes Técnicos, Técnicos Superiores e Assistentes Operacionais (AO), sendo que alguns elementos da mesma dividem o seu tempo entre os ACES e a Farmácia Central (**Apêndice I3**).

A equipa multidisciplinar dos SF-GFM caracteriza-se por ser bastante dinâmica e por manifestar um grande espírito de entreajuda entre todos os colaboradores, encontrando-se constantemente em busca de melhoria contínua e de novas ideias, tendo sempre como prioridade o utente. Foi possível constatar o esforço individual de cada um dos colaboradores, o que contribui para que a equipa se destaque pela qualidade e profissionalismo. Considero que foi uma vantagem aprender e trabalhar com esta equipa pois para além da constante boa disposição e simpatia, a preocupação pela aprendizagem e integração dos estagiários foi constante. No primeiro dia de estágio curricular na Farmácia Central foi realizada uma breve apresentação do plano de estágio, da equipa multidisciplinar e das instalações. A integração na equipa dos SF-GFM não tardou, dado que, foi demonstrada uma grande entreajuda e simpatia por parte de todos os colaboradores e uma grande preocupação em me integrar como membro da equipa. Ao longo do estágio acabei por sentir que já fazia parte da equipa o que me ajudou a ter uma experiência extremamente positiva e ditou o sucesso do mesmo.

##### 3.2.1.1.1 Visita a uma unidade funcional

Durante o estágio tive a oportunidade de visitar a Unidade de Alcoologia de Coimbra e de colaborar com outros profissionais de saúde integrantes da equipa multidisciplinar na revisão dos níveis de *stock* e na implementação das disposições legais concernentes aos medicamentos sujeitos a controlo especial. Esta atividade permitiu-me conhecer também a organização e modo de funcionamento desta UF e contribuir para a sua melhoria contínua.

### 3.2.1.2 Supervisão técnica da aquisição de medicamentos e dispositivos médicos

#### 3.2.1.2.1 Seleção e aquisição

A aquisição de medicamentos e dispositivos médicos é realizada ao abrigo do Código dos Contratos Públicos, aprovado pelo DL n.º 18/2008 de 29 de janeiro <sup>148</sup> e alterado pelo DL n.º 111-B/2017 de 31 de agosto <sup>149</sup>, que prevê cinco tipos de procedimentos: ajuste direto, negociação com publicação prévia de anúncio, concurso público, concurso limitado por prévia qualificação e diálogo concorrencial. Na ARS Centro, o procedimento de aquisição é, principalmente, o concurso público, sob supervisão técnica dos SF-GFM. Este procedimento concorrencial é dado a conhecer através de um anúncio publicado no Diário da República ao qual os concorrentes apresentam propostas. Os concorrentes devem constar do Catálogo de Aprovisionamento Público dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) sempre que os produtos a serem adquiridos constem do Catálogo. Aqueles que não satisfaçam todos os critérios requeridos no caderno de encargos são automaticamente excluídos. Dos restantes, é selecionada a melhor proposta, e é adjudicado contrato com o fornecedor que a expõe. No caso de existirem posições desertas, isto é, quando nenhum concorrente apresenta proposta para determinada posição do concurso, é aberto um novo concurso.

#### 3.2.1.2.2 Receção

A receção dos medicamentos e produtos de saúde é feita pelas farmacêuticas ou TDT, que, numa primeira instância, verificam o número de volumes. No caso de produtos termolábeis é solicitada a impressão de um *ticket* com a respetiva temperatura, que se deve situar entre os 2 e 8°C. Deve, ainda, ser conferida a documentação técnica que acompanha as vacinas e hemoderivados (Certificados de Aprovação de Utilização de Lote pelo INFARMED), tuberculinas (boletins de análise), estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas (Anexo VII da Portaria n.º 981/98 de 8 de junho <sup>150</sup>).

Posteriormente, os AO verificam a conformidade de quantidade, lote e prazo de validade das embalagens primárias com a embalagem secundária e reportam à farmacêutica ou TDT responsável pela conferência qualquer não conformidade encontrada devendo, estes, proceder à conferência qualitativa (verificação da integridade física da embalagem, nome genérico, forma farmacêutica, dosagem, lote e prazo de validade, que deve ser sempre superior a um ano, excetuando-se o caso de garantia do fornecedor em aceitar a devolução do produto na eventualidade de este não ser consumido antes do término da sua validade) dos produtos farmacêuticos e à validação da conferência quantitativa, verificando se a guia da remessa ou fatura se encontra em conformidade com a nota de encomenda. Se tudo estiver

conforme efetua-se a receção no sistema informático – Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM).

#### 3.2.1.2.3 Armazenamento

Depois de concluído o circuito de entrada, os AO armazenam os produtos em prateleiras ou suportes de modo a que haja circulação de ar entre eles, e sob as condições ambientais adequadas, nomeadamente proteção da luz solar direta, temperatura inferior a 25°C (ou entre 2 e 8°C no caso de produtos termolábeis) e humidade inferior a 60%. A sala dos inflamáveis, pelas características dos materiais que inclui, requer condições específicas, tais como porta metálica corta-fogo com acesso ao exterior e piso rebaixado com ralo para esgoto, entre outras. Os produtos farmacêuticos são organizados por forma farmacêutica, por ordem alfabética de denominação comum internacional (DCI), e de acordo com as normas FIFO (*First In, First Out*), LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*)<sup>151</sup> e MAM (Medicamentos de Alerta Máxima)<sup>152</sup>, através de rótulos com a DCI, o código utilizado no sistema informático e o respetivo localizador. Regra geral, existe apenas um lote nas prateleiras, sendo que a restante existência está em retaguarda, separada dos restantes medicamentos, e rotulada de forma a facilitar a sua identificação (DCI, lote e prazo de validade).

Os medicamentos termolábeis e os medicamentos sujeitos a condições especiais de segurança, nomeadamente estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, têm prioridade quanto à receção e armazenamento, sendo estes últimos armazenados num armário com fechadura.

#### 3.2.1.3 Distribuição

##### 3.2.1.3.1 Pedidos de requisição mensais

A distribuição de medicamentos e produtos de saúde pela Farmácia Central às UF é feita por reposição de *stocks* por níveis, de acordo com níveis previamente estabelecidos e considerando o consumo médio mensal. Para tal, no fim de cada mês é feito um plano de fornecimento para o mês seguinte, devendo as UF elaborarem os pedidos de requisição mensais nos dias indicados no plano de fornecimento mensal.

O atendimento cumpre a ordem de saída das rotas e inicia-se com o atendimento dos pedidos pelos TDT em colaboração com os AO (os produtos termolábeis são atendidos pelas farmacêuticas em colaboração com os TDT), que poderá ser feito manualmente ou informaticamente com recurso aos PDA (*Personal Digital Assistant*) do SGICM-Mobile. No fim do atendimento, os AO colocam em cima das mesas de atendimento, previamente identificadas com o nome das UF, o documento de Satisfação de Pedido juntamente com os medicamentos, para serem conferidos e validados pelos TDT que, através das Folhas de Confe-

rência, confirmam os medicamentos pedidos, as quantidades, lotes e prazos de validade, efetuando as devidas correções sempre que oportunas por forma a minimizar potenciais erros, e regista em documento próprio, o número total de caixas distribuídas para cada UF e respetivo peso. Por último, os AO acondicionam os medicamentos e produtos de saúde confeccionados em caixas de cartão etiquetadas com o nome das UF, assinalando em cada caixa o número total de caixas (minimizando, assim, os erros relacionados com trocas de caixas ou falhas na entrega), e colocam-nas na zona de expedição.

No caso de existir rotura de *stock*, os produtos em questão ficam pendentes no sistema informático até à sua receção na Farmácia Central, sendo feita a reposição à UF, ou até ao período de requisição seguinte, sendo cancelados todos os pedidos da requisição anterior.

O plano mensal de distribuição obedece a rotas diárias que abrangem os vários ACES, onde cada rota compreende as UF geograficamente próximas, e os ACES de maior extensão geográfica estão divididos em duas rotas (dois dias) de entrega.

#### 3.2.1.3.2 Pedidos extraordinários

As UF podem ainda solicitar produtos fora da rota mensal, com a respetiva justificação e de acordo com as necessidades que surjam no decorrer do mês, através de requisições extraordinárias. Após aprovação destas requisições pela farmacêutica responsável pelo ACES onde está inserida a UF requerente, os AO atendem os pedidos, à exceção dos produtos termolábeis que são atendidos pelas farmacêuticas ou TDT. A entrega destes pedidos é da responsabilidade das UF.

#### 3.2.1.3.3 Circuitos especiais de distribuição

O circuito de reposição de hemoderivados, sendo os disponíveis nos SF as imunoglobulinas (Ig) anti-D/Rh e antitetânica, e dos estupefacientes e psicotrópicos é sujeito a um controlo especial. A requisição é feita pelas UF através do preenchimento do modelo n.º 1804 da Imprensa-Nacional Casa da Moeda (INCM), de acordo com o Despacho conjunto n.º 1051/2000 de 14 de setembro <sup>153</sup> no caso dos hemoderivados e do modelo n.º 1509 da INCM, de acordo com a Portaria n.º 981/98 de 8 de junho <sup>150</sup> no caso de psicotrópicos e estupefacientes. O atendimento e validação destes medicamentos é feito pela farmacêutica responsável pelo ACES em questão.

A requisição dos hemoderivados é feita antes da administração prevista a determinado utente, que tem de estar identificado no modelo de requisição e, no caso de não ser administrados, devem ser devolvidos. Nos SF-GFM é preenchido o quadro C do modelo (descrição, quantidade, lote, fornecedor e n.º do certificado de libertação do lote pelo INFARMED, data de envio, serviço para o qual se destina e identificação de quem efetuou o atendimen-

to). Esta metodologia permite a investigação adequada de eventual relação de causalidade entre a administração terapêutica desses medicamentos e a deteção de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue.

Quanto aos psicotrópicos e estupefacientes, é preenchido um formulário para cada fármaco (princípio ativo, dosagem e forma farmacêutica), onde são identificados todos os utentes a quem foram administrados esse fármaco, bem como as quantidades despendidas, para que se possa proceder à sua reposição. Esta medida é forma de controlo do mercado lícito deste tipo de medicamentos, pelo que é necessário um elevado rigor no seu cumprimento e uma responsabilidade acrescida por parte de cada um dos profissionais de saúde envolvidos neste circuito. Foi-me possível, neste estágio, lidar com o circuito deste tipo de medicamentos e conhecer a legislação vigente ao abrigo da qual é feita a sua aquisição, requisição e dispensa pelos SF-GFM.

#### *3.2.1.3.3.1 Atendimento de vacinas e quebras na rede de frio*

A ARSC, IP é responsável pela correta receção, armazenamento e posterior distribuição de vacinas às várias UF a que prestam apoio seguindo as normas orientadoras da DGS e do novo PNV, que sofreu algumas alterações no início do ano de 2017 e, ao contactar diretamente com esta realidade foi mais fácil familiarizar-me com as mesmas.

O seu armazenamento, e de outros produtos termolábeis, nas UF em frigoríficos (entre 2 e 8°C) deve ser monitorizado com um sistema de registo contínuo de temperatura e estes devem incluir uma ligação a uma fonte alternativa de energia elétrica, de modo a evitar a ocorrência de quebras na rede de frio. Caso se verifique uma quebra na rede de frio nas UF é necessário registar a temperatura no interior do frigorífico e todas os produtos termolábeis devem ser colocados imediatamente num frigorífico alternativo, em quarentena. É obrigatório preencher um impresso de notificação de acidentes na rede de frio (**Anexo 3**) e enviar para os SF-GFM com informações relativas à identificação dos produtos expostos (DCI, nome comercial, lote, prazo de validade, laboratório fornecedor e quantidade), bem como o intervalo de tempo da quebra da rede de frio e a temperatura máxima de exposição (com recurso ao software de registo contínuo de temperatura). De seguida, os SF-GFM enviam para as entidades fornecedoras das vacinas um relatório de forma a avaliar a sua utilização ou inutilização mediante cada situação, aproveitando apenas as que garantam eficácia e segurança ao utente, devendo estas serem assinaladas como produtos expostos e com indicação para serem os primeiros utilizados, já que a exposição ao calor é cumulativa.

Uma vez que os medicamentos termolábeis fornecidos pelos SF-GFM representam grande quota, em volume e valor, 16 e 65% respetivamente de acordo com dados de 2017,

do total de medicamentos disponíveis na ARS Centro, os incidentes com a rede de frio, frequentemente associados a erro humano nas UF (23%, dados de 2017), representam um grande custo e requerem especial consciencialização e responsabilização. Estas situações, aliadas à falta de cooperação verificada entre os profissionais das equipas multidisciplinares intervenientes na assistência medicamentosa à população, nomeadamente nos casos de inviabilização de vacinas que poderiam ser evitados se, antes da aproximação do prazo de validade, fossem convocadas as pessoas previstas serem vacinadas num horizonte temporal adjacente, representam um enorme desperdício e ponto negativo da gestão dos medicamentos e produtos de saúde ao longo do seu circuito. Este problema poderá ser contornado, em parte, com a implementação de armazéns avançados (AA) e a consolidação de farmacêuticos em todas as UF, já que estes profissionais são os especialistas dos medicamentos <sup>76</sup> e devem, a meu ver, estar em todos os locais onde estes são cedidos, incentivando as Boas Práticas de Vacinação, garantindo a qualidade dos serviços de saúde e prevenindo os acidentes da rede de frio. Neste âmbito, tive oportunidade de ajudar na distribuição das vacinas às respetivas UF e elaborei vários relatórios relativos a quebras na rede de frio. Estes foram posteriormente enviados às respetivas entidades fornecedoras das vacinas com o objetivo de receber um parecer sobre a possibilidade de utilização e contactei diretamente com as UF lesadas de forma a obter mais informações sobre as causas propriamente ditas da quebra na rede de frio. Todas estas situações contribuíram para a familiarização as especificidades destes medicamentos, representando um ponto forte do estágio.

#### **3.2.1.4 Prestação de Informações e Pareceres Técnicos**

As seis farmacêuticas alocadas aos SF-GFM são parte integrante de diversas comissões técnicas, fazendo parte, entre muitos outros, dos grupos locais e regional do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), núcleos locais e grupo regional de vacinação e do Núcleo Observacional de Feridas.

Para além disto, são frequentes as solicitações de informação às farmacêuticas da Farmácia Central por parte das UF, pelo que desempenham um papel fulcral na implementação das várias normas da DGS, com especial enfoque na execução dos programas de saúde como o Plano Nacional de Vacinação e o Plano Nacional de Saúde Reprodutiva, assegurando elevados parâmetros de qualidade na saúde pública da população da região centro.

Por forma a assegurar a manutenção de prestação de informação correta e atualizada, a ARS Centro incute e promove a participação das farmacêuticas dos SF-GFM em várias ações de formação, congressos, simpósios, seminários e cursos. Este tipo de serviço permite substancializar um vínculo de confiança, estreitando as relações entre os SF-GFM e as UF, ao

mesmo tempo que salvaguarda a qualidade dos serviços prestados bem como o uso correto dos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde. O facto de as farmacêuticas nos SF-GFM manterem sempre os seus conhecimentos científicos atualizados, aliado às atividades supracitadas que foram desenvolvidas, permitiu-me alargar as minhas valências e instruir-me em diversas áreas, valorizando a minha formação académica que era insuficiente nesses aspetos e estimulando o meu crescimento tanto pessoal quanto profissional.

#### 3.2.1.4.1 Colaboração com comissões técnicas

No âmbito dos projetos levados a cabo pelas farmacêuticas dos SF-GFM foi-me possível, ao longo do estágio, dar o meu contributo ao grupo coordenador local do PPCIRA do ACES Baixo Mondego, através da elaboração de um procedimento de higienização das malas de transporte dos resíduos hospitalares do grupo IV utilizadas nas visitas domiciliares e da ficha técnica do dicloroisocianurato de sódio, desinfetante utilizado para o efeito. Tive ainda a oportunidade de assistir a uma formação do grupo coordenador regional do PPCIRA no âmbito da comemoração do da mundial de higiene das mãos. Para além disto, colaborei também com o núcleo das feridas procedendo ao levantamento de todos pensos de espuma utilizados em feridas crónicas exsudativas disponíveis no mercado e das suas características, necessário para a criação de uma classificação e que coadjuvará a elaboração do caderno de encargos. Outro ponto bastante proveitoso neste estágio foi a oportunidade de cooperar com a farmacêutica responsável pelo ACES Pinhal Litoral na formação sobre o Plano Nacional de Vacinação (PNV), orientada para os enfermeiros que exercem funções nesse ACES, na qual abordei questões relacionadas com a segurança das vacinas, tema previamente elaborado pelo grupo coordenador de vacinação local (**Anexo 4**).

#### 3.2.1.5 Protocolos

A ARS Centro estabelece parceria com diversas instituições, de que são exemplos a Universidade de Coimbra e a Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, na criação de estágios nos SF-GFM, contribuindo para a formação dos futuros profissionais ao mesmo tempo que estes auxiliam em algumas tarefas desempenhadas. A ARS Centro colabora, ainda, com os Serviços de Ação Social da Universidade de Coimbra (SASUC), para os quais disponibiliza medicação contraceptiva para as consultas de Planeamento Familiar, e com diversas instituições públicas e privadas. Estas iniciativas permitem uma maior articulação com entidades externas que se traduz numa melhoria dos cuidados de saúde para a comunidade.

### **3.2.2 Pontos Fracos**

#### **3.2.2.1 Processos de aquisição ineficientes e limitativos**

O procedimento de aquisição dos medicamentos e dispositivos médicos é maioritariamente, como já foi referido, o concurso público. A seleção do fornecedor para cada posição do concurso está relacionada com a sua proposta monetária, isto é, é adjudicado contrato com o fornecedor que apresentar o preço unitário mais baixo. São critérios de desempate o menor prazo de entrega e a menor quantidade por embalagem e, se o empate permanecer, é efetuado um sorteio. Ora, este critério, a meu ver, nem sempre é ajustado, visto que poderão existir propostas cujas vantagens terapêuticas justifiquem o preço mais elevado.

Uma forma de mitigar este problema é conhecer bem o mercado e as alternativas existentes, tendo em atenção todas as especificidades técnicas dos produtos e definindo as características desejáveis no caderno de encargos para abertura dos concursos de forma eficiente e que vá ao encontro das necessidades sem perder de vista a melhor relação custo/qualidade. Desta forma poder-se-á normalizar as ofertas e conseguir obter a proposta que melhor satisfaça as necessidades.

### **3.2.3 Oportunidades**

#### **3.2.3.1 Implementação de Armazéns Avançados**

A reorganização da cadeia logística do circuito do medicamento com a criação de AA consiste numa extensão da Farmácia Central em cada UF para armazenamento dos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, onde o *stock* é previamente definido e as existências constantemente monitorizadas. Sempre que são retirados produtos do AA, é dada a sua saída no SGICM e, mensalmente, em dias definidos, os TDT verificam as existências nos AA das UF e procedem à reposição dos produtos por forma a nivelar o *stock* estabelecido. Este tipo de procedimento permite implementar e uniformizar as boas práticas de armazenamento, nomeadamente no que diz respeito às condições necessárias de conservação e às condutas que previnam erros e incidentes, incluindo as normas LASA e MAM. Para além disto, permitem uma maior transparência e controlo dos consumos e gestão de *stocks* em cada unidade, evitando acumulações e prevenindo desperdícios.

O objetivo passa pela implementação de AA em todas as UF e, visto que atualmente existem sete AA, dos quais cinco estão integrados no ACES do Baixo Mondego, constata-se que se está ainda muito aquém dos objetivos. Considero, ainda, que a visita a um AA poderia ser uma mais-valia deste estágio representando, portanto, uma oportunidade desperdiçada.



### **3.2.3.2 Início do circuito legal da metadona**

O tratamento farmacológico de manutenção da dependência opiácea com agonistas opiáceos, incluindo metadona e buprenorfina, é prática clínica no tratamento de toxicodpendência em Portugal, reduzindo os problemas sanitários e os riscos de doença <sup>154</sup>. Os programas terapêuticos com agonistas opiáceos destinam-se a promover a redução do uso ilícito de um opiáceo, como a heroína, por via da substituição por um agonista total ou parcial, como a metadona, a ser dispensada através de programas de grande acessibilidade e em instalações adequadas para o efeito, fomentando o aumento da regularidade do contacto entre os consumidores e os profissionais de saúde e, assim, facilitando uma futura abstinência <sup>155</sup>. O atendimento e distribuição destes fármacos, sendo estupefacientes, tem que ser validado e monitorizado por um farmacêutico. Para que se consiga iniciar o circuito legal de distribuição de metadona, programa de elevada importância comunitária e de saúde pública, considera-se necessária uma intervenção nas instalações físicas da Farmácia Central dos SF-GFM.

### **3.2.4 Ameaças**

#### **3.2.4.1 Conjuntura socioeconómica**

A atual situação socioeconómica do nosso país, nomeadamente a crise financeira que o país atravessa, exige uma contenção dos gastos e uma gestão mais rígida dos recursos humanos resultando na diminuição da aposta em novos farmacêuticos hospitalares. Além disso, a ausência de uma política explícita e clara de gestão e de desenvolvimento de recursos humanos no SNS, em geral, resultado das diversas mudanças de Governo com visões diferentes dos cuidados de saúde primários, traduz-se numa barreira ao desenvolvimento e inovação, afetando, assim, os serviços farmacêuticos, cuja implementação foi, e continua a ser, bastante difícil e fruto de muita luta e trabalho, exigindo uma adaptação e flexibilidade contínua, que obriga os profissionais a procurem contornar, com criatividade e genuína dedicação, os diferentes obstáculos, internos e externos à instituição onde trabalham, para responderem, adequadamente, às necessidades das UF, e ao com objetivo último que é a satisfação, segurança e bem-estar do cidadão. Desta forma é, na minha perspetiva, de capital importância a aposta na área dos cuidados de saúde primários através da legislação dos Serviços Farmacêuticos das ARS como departamentos com um farmacêutico com cargo dirigente uma vez que este já assume a direção do serviço e da criação de oportunidades de emprego que ainda se encontram inexploradas, o que permitiria demarcar o lugar devido ao setor farmacêutico bem como elevar os padrões de qualidade dos serviços de saúde prestados à população.

#### 3.2.4.2 Estimativa de consumo difícil

A gestão adequada de *stocks* deve garantir o fornecimento aos utentes abrangidos pelo território geográfico de intervenção da ARS Centro, de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos, sem interrupções ou atrasos, mas mantendo níveis que evitem um empate de capital desnecessário e um difícil controlo de prazos de validade. Verifica-se, por vezes, a acumulação de *stocks* desnecessários nas UF, que solicitam os produtos sem consultarem os níveis de existências ou por medo de roturas de *stocks*, o que dificulta as estimativas de consumo por parte dos SF-GFM. A incapacidade de identificar e conhecer com exatidão e em cada momento as existências em cada UF, de forma a poder deslocar produtos, se necessário, de um local para outro, e fatores não controláveis como alterações ao PNV (de que são exemplos a inserção de novas vacinas ou novas recomendações) ou o surgimento de doentes com terapêutica medicamentosa cujo *stock* previsto seja reduzido (de que são exemplo os tuberculoestáticos para multirresistências) são situações passíveis de conduzir à rotura de *stock* ou a um aumento significativo e imprevisto da despesa. Este problema poderá ser contornado com a implementação dos AA, anteriormente mencionados.

Também o atraso nos procedimentos de aquisição, para além de contribuírem para o disposto, condicionou a disponibilidade das farmacêuticas para me orientarem, pelo que considero uma ameaça à minha experiência estágio e impediu que tivesse conhecimento de outras funções atribuídas às farmacêuticas, nomeadamente o sistema de identificação e notificação de situações de farmacovigilância implementado e a área de formação e investigação.

### 3.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A conclusão deste estágio é feita com um balanço bastante positivo pelo seu contributo na minha valorização pessoal e profissional, permitindo-me conhecer o papel do farmacêutico na ARS Centro bem como as atividades em que este é inserido pelas suas capacidades e competências. No entanto, no seio desta instituição, fez-se notar alguma carência de farmacêuticos nas equipas multidisciplinares em todos os locais de utilização de medicamentos. A presença deste profissional, subvalorizado no SNS, acrescentaria valor aos cuidados de saúde centrados no doente, traduzindo-se na obtenção de melhores resultados clínicos, económicos e sociais, o que já é provado em estudos <sup>77</sup>. Desta forma, salienta-se a importância do papel que o farmacêutico desempenha e a sua ambivalência, possuindo competências diversas em todas as vertentes que abordem o medicamento, desde a sua produção à dispensa.

Cabe-nos, portanto, a nós, estudantes finalistas de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e futuros farmacêuticos, procurarmos a revalorização e injunção da nossa profissão, buscando sempre criar formas de acrescentar valor para a saúde e bem-estar da comunidade em geral, e do doente em particular.

#### 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. NAEEM, Abdul; BADSHAH, Syed Lal; MUSKA, Mairman; AHMAS, Nasir; KHAN, Khalid - **The current case of quinolones: Synthetic approaches and antibacterial activity.** *Molecules*. ISSN 14203049. 21:4 (2016). doi: 10.3390/molecules21040268.
2. ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ, Diego Abelardo; GARZA-MAYÉN, Gilda Sofía; VÁZQUEZ-LÓPEZ, Rosalno - **Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia.** *Revista chilena de infectología*. ISSN 0716-1018. 32:5 (2015) 499–504. doi: 10.4067/S0716-10182015000600002.
3. ANDRIOLE, Vincent T. - **The Quinolones: Past, Present, and Future.** *Clinical Infectious Diseases*. ISSN 1537-6591. 41:Supplement\_2 (2005) S113–S119. doi: 10.1086/428051.
4. EMMERSON, A. M. - **The quinolones: decades of development and use.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. ISSN 1462091. 51:90001 (2003) 13–20. doi: 10.1093/jac/dkg208.
5. EMAMI, S.; SHAFIEE, A.; FOROUMADI, A. - **Quinolones: Recent Structural and Clinical Developments.** *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. ISSN 1735-0328. 4: October (2010) 123–136.
6. ZHANEL, George G.; ZHANEL, George G; WALKTY, Andrew; VERCAIGNE, Lavern; KARLOWSKY, James A; EMBIL, John; GIN, Alfred S; HOBAN, Daryl J - **The new fluoroquinolones: A critical review.** *Canadian Journal of Infectious Diseases*. ISSN 11802332. 10:3 (1999) 207–238. doi: 10.1155/1999/378394.
7. BAMBEKE, F. Van; MICHOT, J. M.; ELDERE, J. Van; TULKENS, P. M. - **Quinolones in 2005: An update.** *Clinical Microbiology and Infection*. ISSN 1198743X. 11:4 (2005) 256–280. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01131.x.
8. WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO) - **Pharmacovigilance** [Em linha]. [S.l.] :2015. [Consult. 23 abr. 2018]. Disponível em [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/)
9. ANDERSSON, Monique I. - **Development of the quinolones.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. ISSN 1462091. 51:90001 (2003) 1–11. doi: 10.1093/jac/dkg212.

10. PRICE, JR - **Some reactions of 1-methyl-4-quinolone-3-carboxylic acid, a degradation product of the alkaloids.** Australian Journal of Scientific Research. 2A (1949) 272–281. doi: 10.1071/PH490272.
11. BISACCHI, Gregory S. - **Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded «Discovery Story».** Journal of Medicinal Chemistry. ISSN 15204804. 58:12 (2015) 4874–4882. doi: 10.1021/jm501881c.
12. JOACKSON, Liliam; REYES, Looney; CORDIÉS, María - **Quinolonas y terapia antimicrobiana.** Acta Medica. 8:1 (1998) 58–65.
13. GHOSH, Anindya Sundar; AHMED, Jasimuddin; CHAUHAN, Kamlesh K.; KUNDU, Manukuntala - **Involvement of an Efflux System in High-Level Fluoroquinolone Resistance of Shigella dysenteriae.** Biochemical and Biophysical Research Communications. ISSN 0006291X. 242:1 (1998) 54–56. doi: 10.1006/bbrc.1997.7902.
14. LOMBARDINO, Joseph G.; LOWE, John A. - **The role of the medicinal chemist in drug discovery - Then and now.** Nature Reviews Drug Discovery. ISSN 14741776. 3:10 (2004) 853–862. doi: 10.1038/nrd1523.
15. MCKINNEY, J. D. - **The Practice of Structure Activity Relationships (SAR) in Toxicology.** Toxicological Sciences. ISSN 10960929. 56:1 (2000) 8–17. doi: 10.1093/toxsci/56.1.8.
16. KING, Dana E.; MALONE, Robb; LILLEY, Sandra H. - **New classification and update on the quinolone antibiotics.** American Family Physician. ISSN 0002838X. 61:9 (2000) 2741–2748.
17. NABER, K. G.; ADAM, D. - **Classification of fluoroquinolones.** International Journal of Antimicrobial Agents. ISSN 0924-8579. 10:4 (1998) 255–257. doi: 10.1016/S0924-8579(98)00059-4.
18. CHENG, Guyue; HAO, Haihong; DAI, Menghong; LIU, Zhenli; YUAN, Zonghui - **Antibacterial action of quinolones: From target to network.** European Journal of Medicinal Chemistry. ISSN 17683254. 66 (2013) 555–562. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.01.057.
19. DOMAGALA, John M. - **Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy. ISSN 03057453. 33:4 (1994) 685–706. doi: 10.1093/jac/33.4.685.

20. GUTIÉRREZ-ZUFIAURRE, N. - **Relación entre estructura, actividad y efectos adversos de las quinolonas.** Revista Espanola de Quimioterapia. ISSN 02143429. 17:3 (2004) 232–243.
21. PETERSON, Lance R. - **Quinolone Molecular Structure-Activity Relationships: What We Have Learned about Improving Antimicrobial Activity.** Clinical Infectious Diseases. ISSN 1058-4838. 33:s3 (2001) S180–S186. doi: 10.1086/321846.
22. SERRA, Héctor - **Quinolonas.** Separata. 16:3 (2008).
23. WISE, R.; LOCKLEY, R.; DENT, J.; WEBBERLY, M. - **Pharmacokinetics and tissue penetration of enoxacin.** Antimicrobial agents and chemotherapy. ISSN 0066-4804. 26:1 (1984) 17–9. doi: 10.1128/AAC.26.1.17.
24. CORNETT, James B.; CORNETT, James B.; WAGNER, Roland B.; DOBSON, Richard A; WENTLAND, Mark P. - **In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of the Fluoroquinolone WIN 49375 (Amifloxacin).** ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY. 27:1 (1985) 4–10.
25. BERGERON, M. G. - **The pharmacokinetics and tissue penetration of the fluoroquinolones.** Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale. ISSN 0147-958X. 12:1 (1989) 20–7.
26. ZHANG, Gui Fu; LIU, Xiaofeng; ZHANG, Shu; PAN, Baofeng; LIU, Ming Liang - **Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities.** European Journal of Medicinal Chemistry. ISSN 17683254. 146 (2018) 599–612. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.01.078.
27. MORETTI, Maria Vittoria; PAULUZZI, Sergio; CESANA, Marina - **Penetration of Rufloxacin into the Cerebrospinal Fluid in Patients with Inflamed and Uninflamed Meninges.** 44:1 (2000) 73–77.
28. GU, Li-Yang; LIN, Wei-Wei; LU, Hong; CHEN, Xiao-Yu; GE, Zhi-Zheng; LI, Xiao-Bo - **Quadruple Therapy with Medications Containing Either Rufloxacin or Furazolidone as a Rescue regimen in the Treatment of Helicobacter pylori-Infected Dyspepsia Patients: A Randomized Pilot Study.** Helicobacter. ISSN 10834389. 16:4 (2011) 284–288. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00848.x.
29. GRAYSON, M.Lindsay; CROWE, Suzanne M; MCCARTHY, James S; MILLS, John; MOUTON, Johan W; NORRBY, S Ragnar; PATERSON, David L; PFALLER, Michael A - **Kucers' the Use of Antibiotics.** 6TH EDITION. CRC Press, 2010. ISBN 9781444147520.

30. DRUGS.COM – **Rufloxacin**. [Em linha] [Consult. 14 jun. 2018]. Disponível em <https://www.drugs.com/international/rufloxacin.html>
31. KUWAHARA, Keiichi; KITAZAWA, Toshiki; KITAGAKI, Hideki; TSUKAMOTO, Teruhisa; KIKUCHI, Mikio - **Nadifloxacin, an antiacne quinolone antimicrobial, inhibits the production of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes**. *Journal of dermatological science*. ISSN 0923-1811. 38:1 (2005) 47–55. doi: 10.1016/j.jdermsci.2005.01.002.
32. KANG, J. WANG, L.; CHEN, X. L.; TRIGGLE, D. J.; RAMPE, D. - **Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K<sup>+</sup> channel HERG**. *Molecular pharmacology*. ISSN 0026-895X. 59:1 (2001) 122–6.
33. European Medicines Agency, (EMA) - **Public Statement on Trovan / Trovan IV / Turvel / Turvel IV (Trovafloroxacin/Alatrofloroxacin) recommendation to suspend the marketing authorisation in the European Union** [Em linha] [Consult. 31 mai. 2018]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/12/news\\_detail\\_000923.jsp&mid=WC0b01ac058004d5cf](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/12/news_detail_000923.jsp&mid=WC0b01ac058004d5cf)
34. GIANNARINI, Gianluca; TASCINI, Carlo; SELLI, Cesare - **Prulifloxacin: clinical studies of a broad-spectrum quinolone agent**. *Future Microbiology*. ISSN 1746-0913. 4:1 (2009) 13–24. doi: 10.2217/17460913.4.1.13.
35. PRATS, Guillem; ROSSI, Vilma; SALVATORI, Enrica; MIRELIS, Beatriz - **Prulifloxacin: a new antibacterial fluoroquinolone**. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. ISSN 1478-7210. 4:1 (2006) 27–41. doi: 10.1586/14787210.4.1.27.
36. SAHU, Jagdish K.; MISHRA, Arun K. - **Ozenoxacin: a novel drug discovery for the treatment of impetigo**. *Current drug discovery technologies*. ISSN 1875-6220 (2018). doi: 10.2174/1570163815666180502165014.
37. ALDRED, Katie J.; KERNS, Robert J.; OSHEROFF, Neil - **Mechanism of quinolone action and resistance**. *Biochemistry*. ISSN 15204995. 53:10 (2014) 1565–1574. doi: 10.1021/bi5000564.
38. CHAMPOUX, James J. - **DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism**. *Annual Review of Biochemistry*. ISSN 0066-4154. 70:1 (2001) 369–413. doi: 10.1146/annurev.biochem.70.1.369.

39. CHÁVEZ-JACOBO, Víctor; RAMÍREZ-DÍAZ, Martha; CERVANTES, Carlos; SILVA-SÁNCHEZ, Jesús - **Resistencia Bacteriana a Quinolonas: Determinantes Codificados en Plásmidos**. Journal of Medicinal Chemistry. ISSN 15204804. 34:1 (2015) 4–9. doi: 10.1021/jm501881c.
40. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Safety and residues - **Public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the european union: development of resistance and impact on human and animal health**. EMEA/CVMP/SAGAM/184651/2005. London: (2007).
41. MELLON, M.; BENBROOK, C.; BENBROOK, K. L. - **Hogging it: Estimates of Antimicrobial Abuse in Livestock**. Cambridge, MA: Union of Concerned Scientists. (2001) 79–109.
42. WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO) - **Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health**. WHO/EMC/ZDI/98.10. Report of a WHO Meeting. Geneve : (1998).
43. PENA, A.; SILVA, L. J. G.; PEREIRA, A.; MEISEL, L.; LINO, C. M. - **Determination of fluoroquinolone residues in poultry muscle in Portugal**. Analytical and Bioanalytical Chemistry. ISSN 1618-2642. 397:6 (2010) 2615–2621. doi: 10.1007/s00216-010-3819-0.
44. DIREÇÃO-GERAL DE ALIMENTAÇÃO E VETERINÁRIA - **Plano de ação nacional para a redução do uso de antibióticos nos animais**. (2013).
45. FOOD AND AGRICULTURE ORGANISATION; WORLD HEALTH ORGANISATION; WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH (FAO/WHO/OIE) - **Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials**. Report of the FAO/WHO/OIE Expert Meeting. ISBN 978-92-5-106009-4. Rome: (2007).
46. COMUNIDADE ECONÓMICA EUROPEIA - **Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho, de 26 de Junho de 1990**.
47. PORTUGAL. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural E das Pescas – **Decreto-Lei n.º 151/2005**. Diário da República n.º 166/2005, Série I-A de 2005-08-30.
48. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE (DGS) - **Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos**. ISSN: 2184-1179. (2017).
49. ARIZA, Rafael; COHEN, Seth; BACHHAWAT, Nandita; LEVY, Stuart; DEMPLER, Bruce - **Repressor mutations in the marRAB operon that activate oxidative stress**



- genes and multiple antibiotic resistance in Escherichia coli.** Journal of Bacteriology. ISSN 00219193. 176:1 (1994) 143–148. doi: 10.1128/jb.176.1.143-148.1994.
50. STRAHILEVITZ, Jacob; JACOBY, George A; HOOPER, David C; ROBICSEK, Ari - **Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat.** Clinical microbiology reviews. ISSN 1098-6618. 22:4 (2009) 664–89. doi: 10.1128/CMR.00016-09.
51. CATTOIR, Vincent; NORDMANN, Patrice - **Plasmid-Mediated Quinolone Resistance in Gram-Negative Bacterial Species: An Update.** Current Medicinal Chemistry. ISSN 09298673. 16:8 (2009) 1028–1046. doi: 10.2174/092986709787581879.
52. STAHLMANN, Ralf; LODE, Hartmut M. - **Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones.** Expert Opinion on Drug Safety. ISSN 1474-0338. 12:4 (2013) 497–505. doi: 10.1517/14740338.2013.796362.
53. CHAUDHRY, Muhammad; TARNEJA, Neel; GUNDALE, Abhijit; ROA, Denise; LEVEY, Robert - **Bone Marrow Suppression: A Side Effect of Ciprofloxacin Therapy.** American Journal of Therapeutics. ISSN 1075-2765. 17:5 (2010) e167–e168. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181a4695f.
54. GHANDOUR, Sarah EL; AZAR, Sami T. - **Dysglycemia associated with quinolones.** Primary Care Diabetes. ISSN 17519918. 9:3 (2015) 168–171. doi: 10.1016/j.pcd.2014.10.006.
55. HERDEIRO, Maria Teresa - **O Sistema Português de Farmacovigilância.** Acta Medica Portuguesa. Jul-Aug;25(4):241-249 (2012).
56. PORTUGAL. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 242/2002.** Diário da República n.º 255/2002, Série I-A de 2002-11-05.
57. MENDES, Diogo; ALVES, Carlos; MARQUES, Francisco Batel - **Iatrogenia grave desconhecida, notificações e notificadores: Resultados da actividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro.** Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. 28:1 (2012) 34–40.
58. WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO) - **The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products.** ISBN 92 4 159015 7. (2002).
59. INFARMED, I.P. - **Notificação de Reações Adversas (RAM).** [Em linha] [Consult. 16 jun. 2018]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalram>

60. MEDDRA - **MedDRA Hierarchy** - [Em linha] [Consult. 16 jun. 2018]. Disponível em <https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>
61. MEDDRA – **How to Use** [Em linha] [Consult. 16 jun. 2018]. Disponível em <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/portuguese>
62. WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO) - **Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification**. (2017). [Em linha] [Consult. 16 jun. 2018]. Disponível em [http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit\\_atc/en/](http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_atc/en/)
63. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)**. (2017).
64. BATEL-MARQUES, Francisco; MENDES, Diogo; ALVES, Carlos; PENEDONES, Ana; DIAS, Patricia; MARTINS, Angelina; SANTIAGO, Luiz Miguel; FONTES-RIBEIRO, Carlos; CARAMONA, Margarida; MACEDO, Tice - **Farmacovigilância em Portugal: Atividade da Unidade Regional do Centro**. Acta Medica Portuguesa. ISSN 16460758. 28:2 (2015) 222–232. doi: 10.20344/amp.5717.
65. WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO) - **Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre**. ISBN 91-974750-0-9. (2000).
66. LUCAS, Robyn M.; MCMICHAEL, Anthony J. - **Association or causation: evaluating links between “environment and disease”**. Public Health Classics; Bulletin of the World Health Organization. 83:10 (2005).
67. PORDATA - **População residente no território centro de Portugal** - [Em linha] [Consult. 21 jun. 2018]. Disponível em <https://www.pordata.pt/DB/Municipios/Ambiente+de+Consulta/Tabela>
68. INFARMED - **Circular Informativa N.º 015/CD/550.20.001: Fluoroquinolonas e quinolonas – início da revisão de segurança**. (2017).
69. KINDIG G, D.Stoddart - **What is population health?** Am J Public Health. 93:380–383 (2003).
70. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Constitution of the world health organization**. New York. (1946).

71. LALONDE, Marc - **A new perspective on the health of Canadians**. Ottawa : (1974).
72. PITA, João Rui; BELL, Victoria - **A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos: algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária**. Debater a Europa. ISSN 1647-6336. 15 (2016) 197–215. doi: 10.14195/1647-6336\_15\_11.
73. WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO) - **The rational use of drugs**. Nairobi : (1985).
74. PORTUGAL. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 288/2001 de 10 de novembro - Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos** – Diário da República n.º 261/2001, Série I-A de 2001-11-10.
75. NUNES, Berta - **Sobre as medicinas e as artes de curar**. Revista Crítica de Ciências Sociais. (1987).
76. **Livro Branco da Farmácia Europeia** - Farmácia Portuguesa. 65:Set./Out. (1990) 15–20.
77. VANDEWALLE, Björn; FERREIRA, César; FERREIRA, Diana; GOMES, Marta; SILVA, Marta; MOTA, Melina; MARQUES, Sara; FÉLIX, Jorge - **Valor social e económico das intervenções em Saúde Pública dos farmacêuticos nas farmácias em Portugal** [Em linha] (2015) [Consult. 17 abr. 2018]. Disponível em <http://media.ordemfarmaceuticos.pt/exigo/files/assets/common/downloads/publication.pdf>
78. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. (1998) 1–9.
79. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 189/2008**. Diário da República n.º 185/2008, Série I de 2008-09-24.
80. PORTUGAL, Ministério da Agricultura e do Mar - **Decreto-Lei n.º 118/2015** - Diário da República n.º 120/2015, Série I de 2015-06-23.
81. PESSANHA, Paulo; VIANA, Manuel; FERREIRA, Paula; BERTOQUINI, Susana; POLÓNIA, Jorge - **Diagnostic value and cost-benefit analysis of 24 hours ambulatory blood pressure monitoring in primary care in Portugal**. BMC Cardiovascular Disorders. ISSN 1471-2261. 13:1 (2013) 57. doi: 10.1186/1471-2261-13-57.
82. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE (DGS) - Norma n.º 026/2011 de 29/09/2011 atualizada a 19/03/2013: **Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial**.

83. VALORMED - **Missão Ambiente** [Em linha] (2017) [Consult. 17 abr. 2018]. Disponível em <http://www.missaoambiente.pt/valormed>
84. VALORMED - **Processo** - [Em linha] [Consult. 17 abr. 2018]. Disponível em <http://www.valormed.pt/paginas/8/processo>
85. VALORMED – **SIGREM** [Em linha] [Consult. 17 abr. 2018]. Disponível em <http://www.valormed.pt/paginas/9/sigrem>
86. LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO – **Organização e Estatutos** [Em linha] [Consult. 17 abr. 2018]. Disponível em <https://www.ligacontracancro.pt/organizacao-e-estatutos/>
87. PORTUGAL, Ministério da Justiça - **Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro**. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22.
88. PORTUGAL, Ministério da Justiça - **Decreto Regulamentar n.º 61/94**. Diário da República n.º 236/1994, Série I-B de 1994-10-12.
89. GLINTT - **Sifarma** - [Em linha] [Consult. 17 abr. 2018]. Disponível em <http://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
90. ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE (ACSS) - **Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Facturas do SNS**. (2015).
91. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária**. (2009)
92. PORTUGAL, Ministério da Saúde. **Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho**. Diário da República, n.º 154, Série II de 10 de Agosto de 2007.
93. AGUIAR, António Hipólito - **Medicamentos, que realidade? Passado, Presente e Futuro**. I. ed. Lisboa : (2002). ISBN 972-8157-47-9.
94. WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO)- **The Ottawa Charter for Health Promotion** - [Em linha]. Ottawa : (1986) [Consult. 18 abr. 2018]. Disponível em <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/>
95. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Portaria n.º 1429/2007**. Diário da República n.º 211/2007, Série I de 2007-11-02.

96. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 307/2007**. Diário da República n.º 168/2007, Série I de 2007-08-31.
97. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Portaria n.º 97/2018**. Diário da República n.º 69/2018, Série I de 2018-04-09.
98. SANTOS, Henrique - **Experiencias Actuales de Spf En El Mundo - PORTUGAL**. Valencia. (2015).
99. BARBOSA, Carlos Maurício - **Serviços Farmacêuticos nas Farmácias Comunitárias Portuguesas – Vacinação e Administração de Medicamentos Injectáveis**. Valência. (2015).
100. MARTINS, Sílvia; COSTA, Filipa; CARAMONA, Margarida - **Implementação De Cuidados Farmacêuticos Em Portugal, Seis Anos Depois**. Revista Portuguesa de Farmacoterapia. 5 : (2013) 255–263.
101. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE (DGS) - **Norma no 018/2016 de 30/12/2016: Reconciliação da Medicação**.
102. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE (DGS) - **Programa Nacional para as Hepatites Virais**. (2017).
103. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE (DGS) - **Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA e Tuberculose**. (2017).
104. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Despacho n.º 6401/2016**. Diário da República n.º 94/2016, Série II de 2016-05-16.
105. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Despacho n.º 1225/2018**. Diário da República n.º 25/2018, Série II de 2018-02-05.
106. PORTUGAL, Ministério das Finanças e Ministério da Saúde - **Portaria n.º 301-A/2016**. Diário da República n.º 230/2016, 1º Suplemento, Série I de 2016-11-30.
107. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE (DGS) - **Orientação n.º 003/2011 de 21 de janeiro: Organização de cuidados, prevenção e tratamento do Pé Diabético**.
108. DIÁRIO DE NOTÍCIAS - **Ministério da Saúde tem dívida de cem milhões às farmácias** - [Em linha], atual. 2015. [Consult. 18 abr. 2018]. Disponível em <https://www.dn.pt/portugal/interior/ministerio-da-saude-tem-divida-de-cem-milhoes-as-farmacias-4865544.html>

109. SILVEIRA, Joao - **A verdade sobre os medicamentos esgotados**; [Em linha], atual. 2012. [Consult. 18 abr. 2018]. Disponível em <https://www.publico.pt/2012/08/03/jornal/a-verdade-sobre-os-medicamentos-esgotados-25009560>
110. PLURAL - **MEDICAMENTOS ESGOTADOS, UMA REALIDADE (DES)CONHECIDA**. (2010).
111. APIFARMA - **Caracterização e valorização do (des)abastecimento do mercado farmacêutico nacional**. (2012).
112. COMUNIDADE ECONÓMICA EUROPEIA - **REGULAMENTO (CEE) n.º 2309/93 do conselho de 22 de Julho de 1993**.
113. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - **History of EMA** [Em linha] [Consult. 18 abr. 2018]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000628.jsp&mid=WC0b01ac058087add](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000628.jsp&mid=WC0b01ac058087add)
114. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 176/2006**. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30.
115. INFARMED - **Deliberação n.º 021/CD/2011**, de 27 de Janeiro.
116. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Portaria n.º 195-C/2015**. Diário da República n.º 125/2015, 1º Suplemento, Série I de 2015-06-30.
117. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 97/2015**. Diário da República n.º 105/2015, Série I de 2015-06-01.
118. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Portaria n.º 290-B/2016**. Diário da República n.º 219/2016, 1º Suplemento, Série I de 2016-11-15.
119. APIFARMA - **A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA EM NÚMEROS**. (2016).
120. DOWNING, Nicholas S.; ZHANG, Audrey D.; ROSS, Joseph S. - **Regulatory Review of New Therapeutic Agents — FDA versus EMA, 2011–2015**. New England Journal of Medicine. 376:14 (2017) 1386–1387. doi: 10.1056/NEJMc1700103.
121. PORTUGAL, Ministério das Finanças e Ministério da Saúde - **Portaria n.º 262/2016**. Diário da República n.º 193/2016, Série I de 2016-10-07.
122. ENES, Carlos - **Genéricos têm de crescer** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 18 abr. 2018]. Disponível em <https://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/Genericos-tem-de-crescer.aspx>

123. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Portaria n.º 224/2015**. Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27.
124. INFARMED - **Poupe na receita** [Em linha] [Consult. 18 abr. 2018]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/poupe-na-receita>
125. EMED.PT - **Poupe na Receita** – Aplicações no Google Play - [Em linha] [Consult. 18 abr. 2018]. Disponível em <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.codepixel.infarmedAndroid>
126. HEALTH MARKET RESEARCH - **IBERIAN PHARMACEUTICAL MARKET 2016**. (2016). [Em linha] [Consult. 18 abr. 2018]. Disponível em <http://www.hmr.co.com/portugal/pt/noticias/Paginas/Iberian-Pharmaceutical-Market-2016.aspx>
127. CASANOVA, Maria - **MEDICAMENTOS SUJEITOS MÉDICA (MNSRM): Requisitos regulamentares e análise da evolução do mercado** [Em linha]. (2011) : Colégio da Especialidade de Assuntos Regulamentares da Ordem dos Farmacêuticos, 2011 [Consult. 18 abr. 2018]. Disponível em [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor/2/Colegios\\_de\\_Especialidade/Titulo\\_Especialidade/Especialidade\\_AR/Especialistas\\_Anteriores/2011/2011\\_Maria\\_Angels\\_Rafel\\_Casanova.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor/2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2011/2011_Maria_Angels_Rafel_Casanova.pdf)
128. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 134/2005**. Diário da República n.º 156/2005, Série I-A de 2005-08-16.
129. PORDATA, **Base De Dados Portugal Contemporâneo - Taxa de crescimento real do PIB** [Em linha] [Consult. 17 abr. 2018]. Disponível em <https://www.pordata.pt/Portugal/Taxa+de+crescimento+real+do+PIB-2298>
130. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Infarmed divulga relatório sobre mercado dos medicamentos em ambulatório** - Notícias - Ordem dos Farmacêuticos [Em linha], atual. 2018. [Consult. 18 abr. 2018]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/infarmed-divulga-relatorio-sobre-mercado-do-medicamentos-em-ambulatorio/>
131. INFARMED - **Meio ambulatório** [Em linha] [Consult. 18 abr. 2018]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/monitorizacao-mercado/benchmarking/benchmarking-ambulatorio/meio-ambulatorio>
132. PORTUGAL, Ministério da Economia e da Inovação e Ministério da Saúde - **Portaria n.º 827/2005**. Diário da República n.º 177/2005, Série I-B de 2005-09-14.

133. GRÖNROOS, Christian - **The relationship marketing process: Communication, interaction, dialogue, value.** The Journal of Business & Industrial Marketing, 19(2), 99. Journal of Business & Industrial Marketing. 19:2004) 99–113.
134. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** NIH Publication n.º 01-3670 : (2001).
135. EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY - **2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.** European Heart Journal. ISSN 0195-668X. 37:29 (2016) 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
136. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE (DGS) - **Norma n.º 019/2011 de 28/09/2011 atualizada a 11/05/2017: Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto.**
137. CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE (CIMI) - **Estatinas.** Recomendações Terapêuticas. 1: (2016).
138. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY - **Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) n.º 1924/2006 - EFSA Journal.** ISSN 18314732. 9:7 (2011). doi: 10.2903/j.efsa.2011.2304.
139. DUARTE, Alzira; NUNES, Francisco; MARTINS, Luís - **RESPONSABILIDADE SOCIAL no SECTOR das FARMÁCIAS em PORTUGAL.** Ordem dos Farmacêuticos. (2007).
140. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962: Regulamento geral da Farmácia hospitalar.**
141. PORTUGAL, Ministério da Saúde. **Decreto-Lei n.º 22/2012.** Diário da República n.º 21/2012, Série I de 2012-01-30.
142. Administração Regional De Saúde Do Centro (ARSC)- **Organização Institucional** [Em linha] [Consult. 31 mai. 2018]. Disponível em <http://www.arscentro.min-saude.pt/Institucional/Paginas/Organização.aspx>
143. ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO CENTRO (ARSC) - **Divisão de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (DICAD)** [Em



linha] [Consult. 2 jun. 2018]. Disponível em <http://www.arscentro.min-saude.pt/dicad/Paginas/default.aspx>

144. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 28/2008** - Diário da República n.º 38/2008, Série I de 2008-02-22.

145. Administração Regional de Saúde do Centro (ARSC) - **Prestação de Cuidados de Saúde na Região de Saúde do Centro** - [s.d.]).

146. Administração Regional de Saúde do Centro (ARSC) - **Plano de Atividades 2017**. (2017).

147. PORTUGAL, Ministério da Saúde - **Deliberação n.º 400/2013**. Diário da República n.º 35/2013, Série II de 2013-02-19.

148. PORTUGAL, Ministério das Obras Públicas, Transportes e Comunicações – **Decreto-Lei n.º 18/2008**. Diário da República n.º 20/2008, Série I de 2008-01-29.

149. PORTUGAL, Planeamento e das Infraestruturas – **Decreto-Lei n.º III-B/2017**. Diário da República n.º 168/2017, 2º Suplemento, Série I de 2017-08-31.

150. PORTUGAL, Ministério da Saúde – **Portaria n.º 981/98, de 8 de junho**. Diário da República n.º 216/1998, Série II, de 1998-09-18.

151. Direção-Geral Da Saúde (DGS) - **Norma no 020/2014 de 30/12/2014 atualizada a 14/12/2015 - Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes**.

152. Direção-Geral Da Saúde (DGS) - **Norma no 014/2015 de 06/08/2015 - Medicamentos de alerta máximo**.

153. PORTUGAL, Ministério da Saúde – **Despacho Conjunto n.º 1051/2000 de 14 de setembro**. Diário da República n.º 251/2000, Série II, de 2000-10-30.

154. JULIÃO, M.; MEDINA, D.; FARELEIRA, F.; COSTA, J.; VAZ CARNEIRO, A. - **Norma de orientação clínica para o tratamento farmacológico da dependência opiácea**. Lisboa : (2013). [Em linha] Disponível em [http://cembe.org/avc/docs/NOC Tratamento Dependência Opiácia CEMBE 2013.pdf](http://cembe.org/avc/docs/NOC_Tratamento_Dependência_Opiácia_CEMBE_2013.pdf)

155. PORTUGAL, Conselho de Ministros – **Decreto-Lei n.º 183/2001 de 21 de Junho**. Diário da República n.º 142/2001, Série I-A, de 2001-06-21.

156. FIGUEIRA, Luís; TORRÃO, Luís; SANTOS DINIS, A.; PALMARES, Jorge – **Antibioterapia na Superfície Ocular: Guia Prático**. 2ª Edição. Porto: Medesign. (2010). ISBN 978-989-95839-3-1.
157. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE (DGS) – **Norma n.º 045/2011 de 26/12/2011: Antibioterapia na Pneumonia Adquirida na Comunidade em Adultos Imunocompetentes**.
158. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE (DGS) - **Circular Informativa n.º 34/DSCS de 19/11/2008: Orientação Técnica sobre Exacerbações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)**.
159. DIREÇÃO-GERAL DE SAÚDE (DGS) - **Norma n.º 032/2012 de 28/12/2012 atualizada a 09/06/2015: Tratamento e Seguimento da Fibrose Quística em Idade Pediátrica e no Adulto**.
160. MEDECINS SANS FRONTIERES - **Otite moyenne chronique suppurée (OMCS)**. Clinical guidelines [Em linha] [Consult. 7 mai. 2018]. Disponível em <https://medicalguidelines.msf.org/viewport/CG/francais/otite-moyenne-chronique-suppuree-omcs-16689495.html>
161. LAMEIRAS, Ana; CABRAL, Rui; SILVA, Vera; REIS, Luís; ESCADA, Pedro - **Proposta de critérios de diagnóstico e de tratamento da otite externa necrotizante**. Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-facial. 54:2 (2016) 79–84.
162. INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA) - **Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults**. Clinical Infectious Diseases. ISSN 1058-4838. 54:8 (2012) e72–e112. doi: 10.1093/cid/cis370.
163. KAPLAN, Alan - **Canadian guidelines for chronic rhinosinusitis: Clinical summary**. Canadian family physician-Medecin de famille canadien. ISSN 1715-5258. 59:12 (2013) 1275–81, e528-34.
164. WORLD ANTIDOPING AGENCY (WADA) –**Sinusitis/Rhinosinusitis**. Therapeutic Use Exemption Physician Guidelines. (2017).
165. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE (DGS) - **Norma n.º 015/2011 de 30/08/2011: Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade)**.
166. EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY (EAU) - **Guidelines on Urological Infections**. European Association of Urology. ISBN 978-9: (2018).

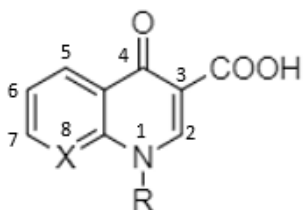
167. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) - **Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Epididymitis** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 10 jun. 2018]. Disponível em <https://www.cdc.gov/std/tg2015/epididymitis.htm>
168. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) - **Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Pelvic Inflammatory Disease (PID)**. [Em linha] (2015) [Consult. 21 mai. 2018]. Disponível em <https://www.cdc.gov/std/tg2015/pid.htm>
169. ALEIXO, Maria João - **Diarreia do viajante**. Revista Portuguesa de Clínica Geral. 19: (2003) 253–259.
170. WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION - **Diarreia aguda em adultos e crianças: uma perspectiva mundial**. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. (2012).
171. MEDECINS SANS FRONTIERES - **Typhoid fever**. Clinical guidelines [Em linha] [Consult. 22 mai. 2018]. Disponível em <https://medicalguidelines.msf.org/viewport/CG/english/typhoid-fever-16689926.html>
172. WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO) - **Guidelines for the Management of Typhoid Fever**. (2011).
173. MAZUSKI, John E.; TIESSER, Jeffrey M.; MAY, Addison K.; SAWYER, Robert G.; NADLER, Evan P.; ROSENGART, Matthew R.; CHANG, Phillip K.; O'NEILL, Patrick J.; MOLLEN, Kevin P.; HUSTON, Jared M.; DIAZ, Jose J.; PRICE, Jose M. - **The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection**. Surgical Infections. 18:1 (2017). doi: 10.1089/sur.2016.261.
174. INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA) - **Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014**. Clinical Infectious Diseases. ISSN 1058-4838. 59:2 (2014) e10–e52. doi: 10.1093/cid/ciu296.
175. UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA - **Bone and Joint Infection Guidelines** [Em linha], atual. 2018. [Consult. 23 mai. 2018]. Disponível em [http://www.ups.upenn.edu/antibiotics/Bone\\_and\\_Joint\\_Infections.html](http://www.ups.upenn.edu/antibiotics/Bone_and_Joint_Infections.html)
176. INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA) - **Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients**. Clinical Infectious Diseases. ISSN 10584838. 52:4 (2011). doi: 10.1093/cid/cir073.

177. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE (DGS) – **Meningites: normas de procedimento**. 2ª edição. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, (1999). ISBN 972-9425-68-X.

178. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) – **Centers for Disease Control and Prevention Expert Panel Meetings on Prevention and Treatment of Anthrax in Adults**. Emerging Infectious Diseases. ISSN 1080-6040. 20:2 (2014). doi: 10.3201/eid2002.130687. [Em linha] [Consult. 24 mai. 2018]. Disponível em [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/2/13-0687\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/2/13-0687_article.htm) ISBN 1080-6059; 1080-6040

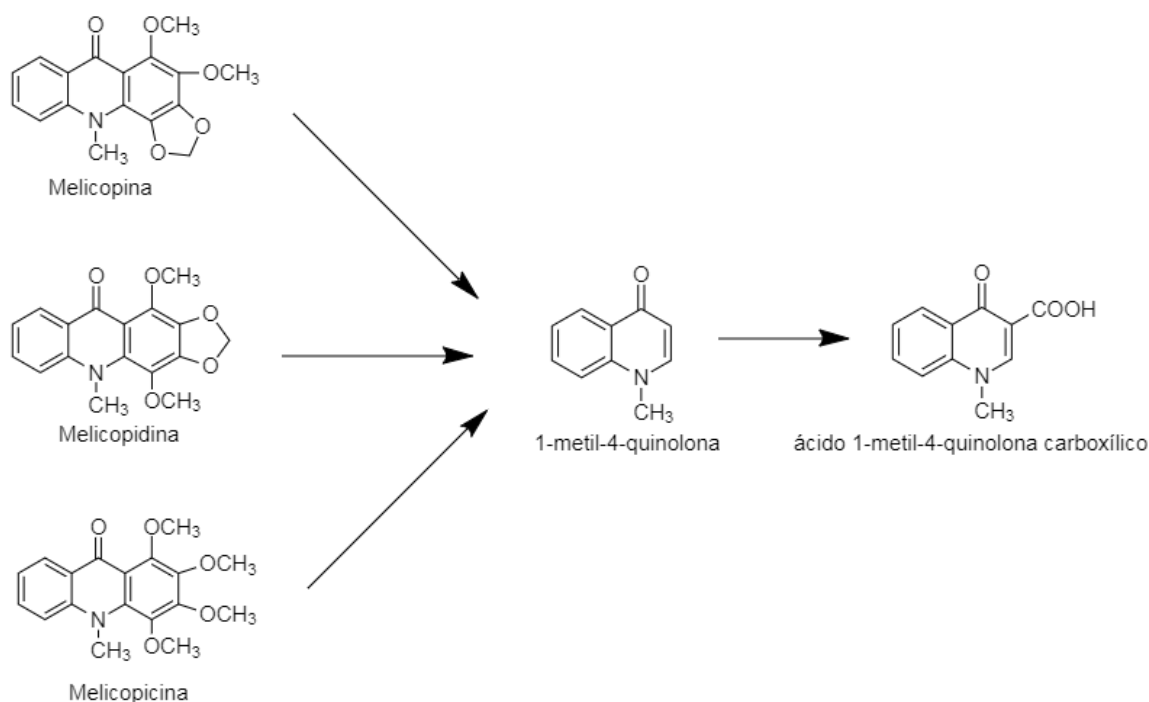
## 5 APÊNDICES

### 5.1 APÊNDICE I. ESTRUTURA BASE DAS QUINOLONAS



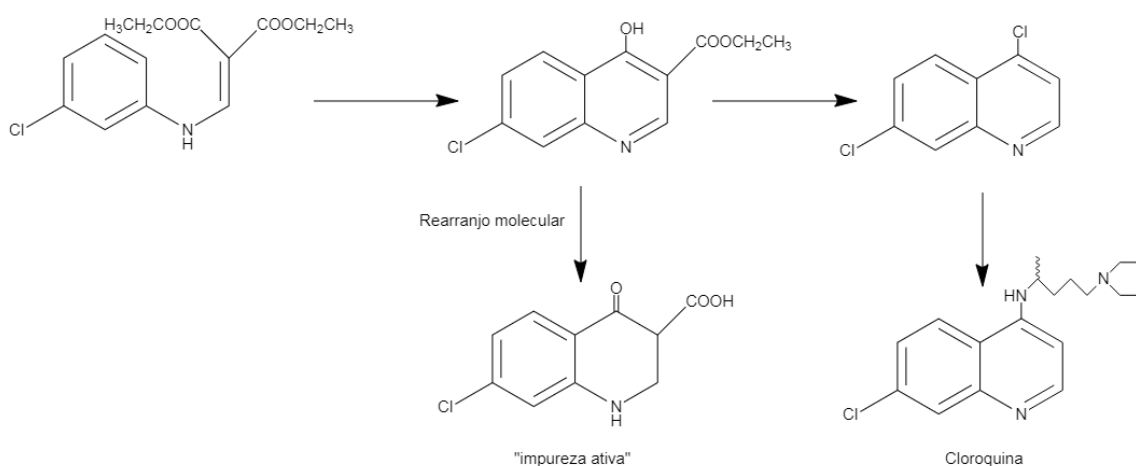
Estrutura base das quinolonas, com X=C nos núcleos quinolônicos e X=N nas naftiridonas. (ChemDraw Direct)

### 5.2 APÊNDICE 2. ORIGEM DA PRIMEIRA MENÇÃO DO TERMO “QUINOLONA”



Reação de descarboxilação dos alcalóides melicopina, melicopidina e melicopicina resultando em 1-metil-4-quinolona, cujo ácido, ácido 1-metil-4-quinolona-3-carboxílico, representa o primeiro produto com estrutura quinolona, descrito por Price na sua obra “Alkaloids of the Australian Rutaceae: Melicope fareana”, em 1949. (ChemDraw Direct)

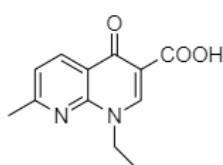
### 5.3 APÊNDICE 3. SÍNTESE DA CLOROQUINA PELA VIA GOULD-JACOBS



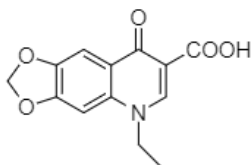
Esquemática da síntese da cloroquina pela via Gould-Jacobs e representação do ácido 7-cloro-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolina-3-carboxílico, composto ativo que serviu de base para a síntese do ácido nalidixico em 1962. Adaptado de <sup>11</sup>. (Chem Draw Direct)

### 5.4 APÊNDICE 4. CLASSIFICAÇÃO DAS QUINOLONAS

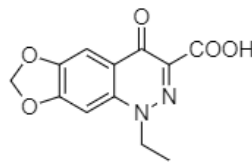
#### 1ª Geração: ativo contra bacilos gram-negativos, principalmente enterobactérias



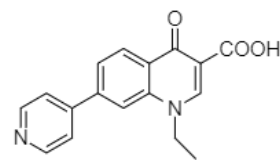
ácido nalidixico



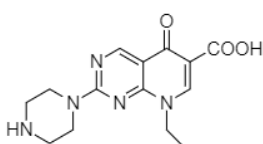
ácido oxolínico



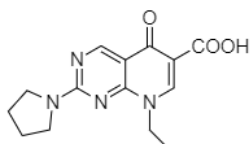
cinoxacina



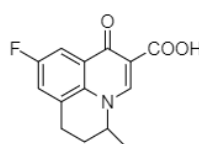
rosoxacina



ácido pipemídico

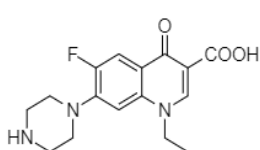


ácido piromídico

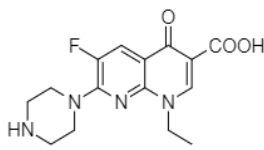


flumequina

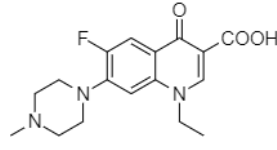
**2ª Geração: espectro alargado contra bactérias gram-negativas (incluindo *Pseudomonas spp.*). Alguma cobertura contra cocos gram-positivos (*Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*) e patógenos atípicos (*Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma spp.*)**



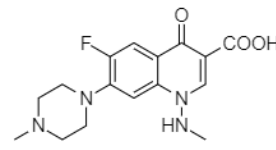
norfloxacina



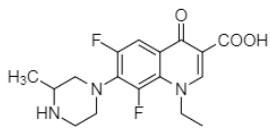
enoxacina



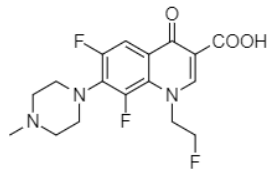
pefloxacina



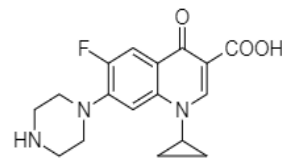
amifloxacina



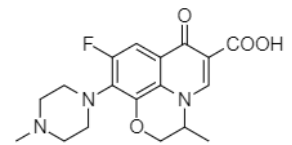
lomefloxacin



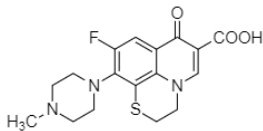
floxacin



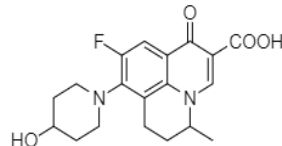
ciprofloxacin



ofloxacin

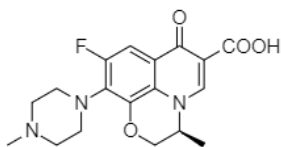


rufloxacin

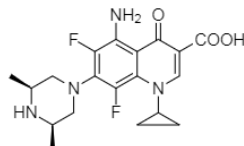


nadifloxacin

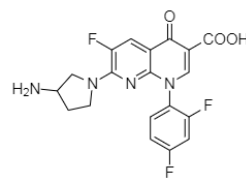
**3ª Geração: Espectro alargado contra cocos gram-positivos (incluindo *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*) e atípicos (*Chlamydomphila pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*)**



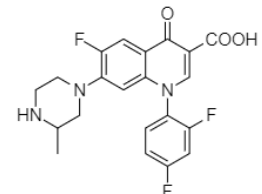
levofloxacin



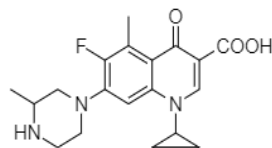
esparfloxacin



tosufloxacin

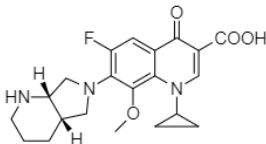


temafloxacin

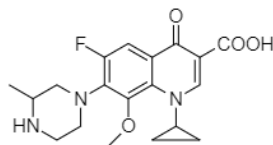


grepafloxacin

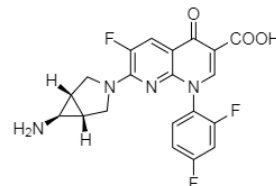
**4ª Geração: Espectro alargado contra organismos anaeróbios (ex.: *Bacteroides spp.* e *Clostridium spp.*) e atípicos (*Legionella pneumophila* e *Ureoplasma spp.*)**



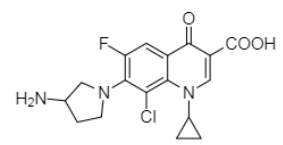
moxifloxacin



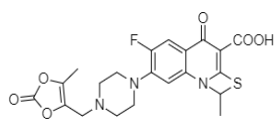
gatifloxacin



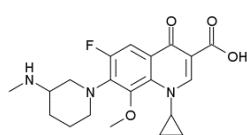
trovafloxacin



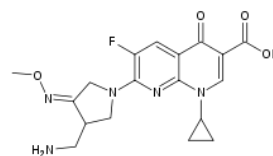
clinafloxacin



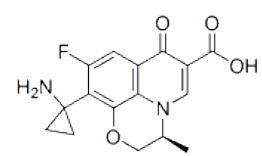
prulifloxacin



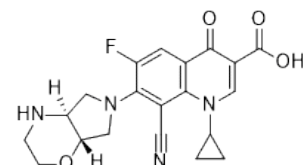
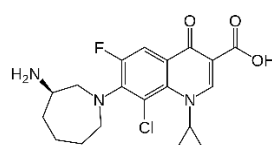
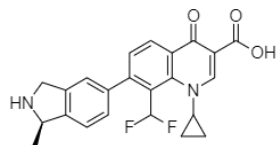
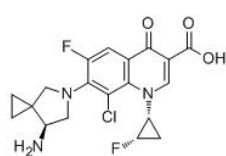
balofloxacin



gemifloxacin



pazufloxacin

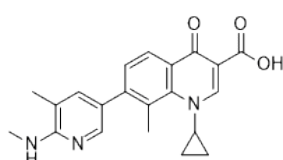
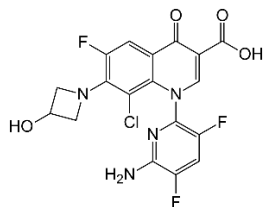


**sitafloxacin**

**garenoxacin**

**besifloxacin**

**finafloxacin**



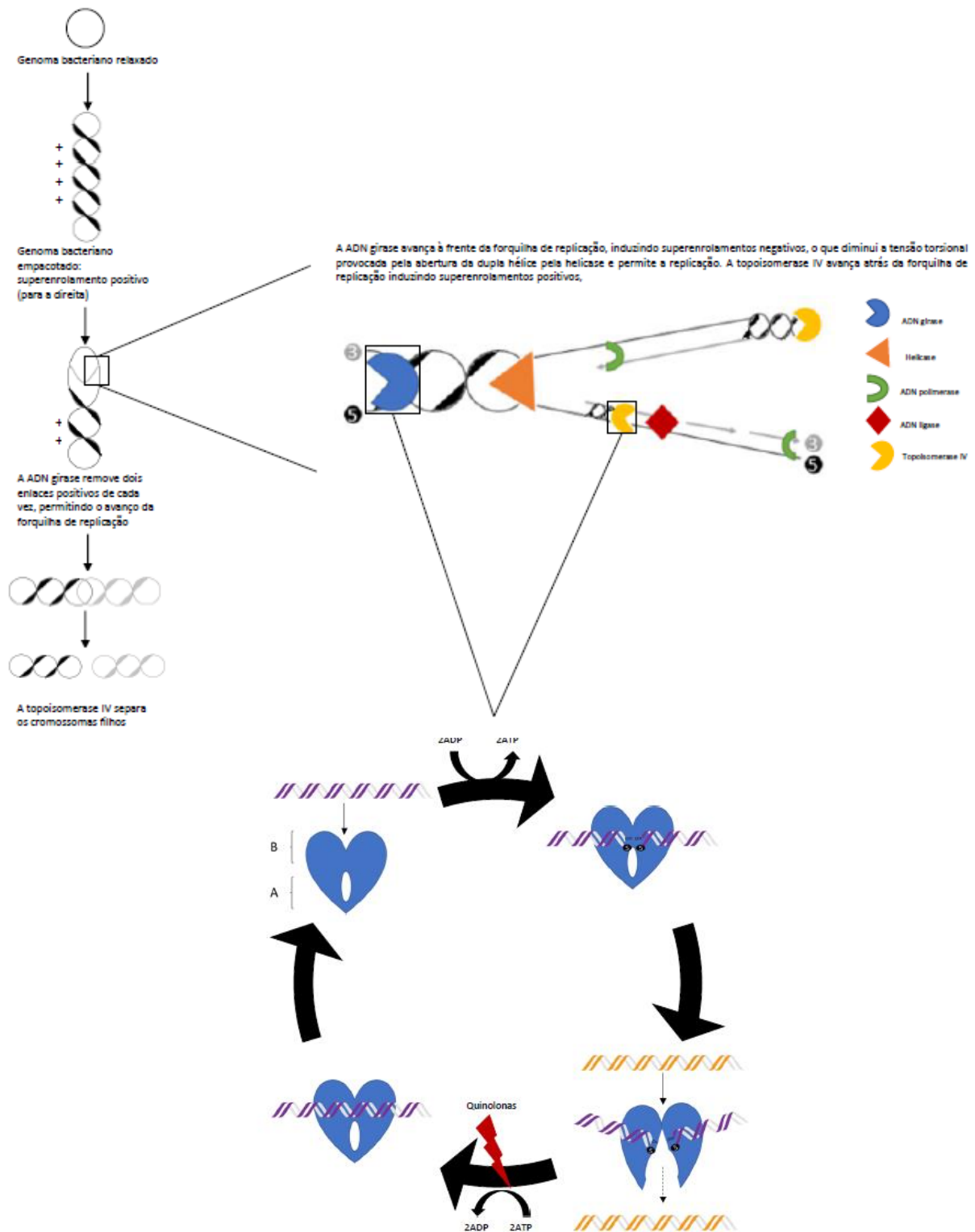
**delafloxacin**

**ozenoxacin**

*Classificação das quinolonas: gerações, representantes e espectro de atividade. Adaptado de <sup>2</sup>. (ChemDraw Direct)*



## 5.5 APÊNDICE 5. MECANISMO AÇÃO DAS QUINOLONAS



Mecanismo ação das quinolonas e seus alvos enzimáticos.

5.6 APÊNDICE 6. INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS DAS QUINOLONAS

Sistema Afeto	Patologia	1ª linha	2ª linha	Obs.
Infeções oculares	Conjuntivite aguda ou crónica com suspeita de etiologia bacteriana <sup>156</sup>	Lubrificação ocular abundante e compressas frias; pode não ser necessária antibioterapia.	<b>Ciprofloxacina</b> ou <b>Ofloxacina</b> (se idade >1ano) ou Azitromicina ou Ácido fusídico ou Trimetoprim+Polimixina B ou Cloranfenicol ou Gentamicina ou Tobramicina; I gota 6/6h (pomada 8/8h ou ao deitar) durante 7 dias (14 dias se conjuntivite neonatal)	<p><b>Antibioterapia definitiva após isolamento:</b>  <u>Regra geral:</u> se melhoria, não há necessidade de ajuste</p> <p><u>Neisseria gonorrhoeae:</u>            Ceftriaxona IM 1g (25-50 mg/kg na criança) toma única ou 12/12h se queratite associada; ou <b>Ciprofloxacina</b> PO 500 mg toma única (se alergia a beta-lactâmicos e &gt;18 anos, não-grávida) + Gentamicina ou Tobramicina tópicos, I gota 6/6h (pomada 8/8h ou ao deitar) durante 7 dias (14 dias se conjuntivite neonatal)</p> <p><u>Chlamydia trachomatis:</u>            Azitromicina PO 1g toma única; ou Doxiciclina PO 100 mg 12/12h 7 dias (se &gt;8 anos, não-grávida); ou Eritromicina PO 500 mg 6/6h (50 mg/kg/dia dividida em 4 tomas diárias se criança) 7 dias (14 dias na conjuntivite neonatal) associada a Oxitetraciclina ou Sulfacetamida tópico, I gota 6/6h (pomada 8/8h ou ao deitar) durante 7 dias (14 dias se conjuntivite neonatal)</p> <p><u>Haemophilus influenzae:</u>            Amoxicilina-ácido clavulânico PO 20-40 mg/kg/dia 8/8h 7 dias (14 dias se conjuntivite neonatal)</p>
	Queratite bacteriana/ úlcera leve a moderada <sup>156</sup>	<b>Ciprofloxacina</b> ou <b>Ofloxacina</b> ou <b>Levofloxacina</b> ou <b>Moxifloxacina</b> tópico com/sem Gentamicina ou Tobramicina ou Cloranfenicol tópico; I gota de 1/1h no 1º dia; depois de 2/2h até cura (pomada ao deitar)	<b>Ofloxacina</b> tópico + Ácido fusídico tópico com/sem Cloranfenicol tópico; I gota de 1/1h no 1º dia; depois de 2/2h até cura (pomada ao deitar)	Se blefarite, associar Doxiciclina PO 100-200mg 12/12h (adultos) durante 4-6 semanas ou Minociclina PO (se > 10 anos) 100 mg de 12/12h durante 4-6 semanas ou Oxitetraciclina tópico I gota de 1/1h no 1º dia; depois de 2/2h até cura (pomada ao deitar)

	<p>Queratite bacteriana/ úlceras graves<sup>156</sup></p>	<p><u>Esquema 1:</u> <b>Levofloxacina</b> ou <b>Moxifloxacina</b> tópico; dose de carga: 1 gota 5/5min durante 1ª hora, seguida de dose de manutenção: 1 gota de 1/1h; pomada ao deitar</p> <p><u>Esquema 2 (internamento):</u> Cefradina ou Cefazolina (50 mg/mL) mais Gentamicina ou Tobramicina (15 mg/mL) fortificados tópicos/subconjuntivais</p>	<p><b>Ciprofloxacina</b> ou <b>Ofloxacina</b> na tópico mais Gentamicina ou Tobramicina tópico ou Cloranfenicol tópico; dose de carga: 1 gota 5/5min durante 1ª hora, seguida de dose de manutenção: 1 gota de 1/1h; pomada ao deitar</p>	<p><b>Antibioterapia definitiva após isolamento:</b></p> <p><u>Cocos Gram +</u> (ex.: <i>Staphylococcus spp.</i>): Cefradina tópico/subconjuntival ou <b>Moxifloxacina</b> tópico mais (se multirresistente) Vancomicina tópico/subconjuntival; 1 gota 5/5min durante 1ª hora, seguida de dose de manutenção: 1 gota de 1/1h; pomada ao deitar</p> <p><u>Cocos Gram –</u> (ex.: <i>Neisseria gonorrhoeae</i>): <b>Ciprofloxacina</b> tópico ou Ceftriaxona tópico/subconjuntival 1 gota 5/5min durante 1ª hora, seguida de dose de manutenção: 1 gota de 1/1h; pomada ao deitar; mais <b>Ciprofloxacina</b> PO 500mg 12/12h ou Ceftriaxona IM/IV 1000mg/dia (20-80 mg/kg/dia nas crianças) ou Cefixima PO 1 200-400 mg/dia, dose única ou 12/12h ou (se alergia a cefalosporinas) Espectinomicina IM 2g (4 mg/kg nas crianças) toma única</p> <p><u>Bacilos Gram +</u> (ex.: <i>Corynebacterium spp.</i>): Oxitetraciclina ou Gentamicina ou Vancomicina tópico, 1 gota 5/5min durante 1ª hora, seguida de dose de manutenção: 1 gota de 1/1h; pomada ao deitar</p> <p><u>Bacilos Gram –</u> (ex.: <i>Pseudomonas spp.</i>): Tobramicina tópico/subconjuntival mais <b>Ciprofloxacina</b> tópico mais (se resistente) Cefazidima tópico/subconjuntival, 1 gota 5/5min durante 1ª hora, seguida de dose de manutenção: 1 gota de 1/1h; pomada ao deitar</p>
--	---	--	---	--

				<p><u>Chlamydia spp.:</u> Oxitetraciclina tópico Igota 5/5min durante 1ª hora, seguida de dose de manutenção: Igota de 1/1h; pomada ao deitar; mais Azitromicina PO 300 mg/dia durante 3 dias</p> <p><u>Mycobacteria atípicas:</u> Amicacina tópico/subconjuntival mais <b>Moxifloxacina</b> tópico, Igota 5/5min durante 1ª hora, seguida de dose de manutenção: Igota de 1/1h; pomada ao deitar; mais (se resistente) Claritromicina PO 500 mg 12/12h (7,5mg/kg até 250mg 12/12h nas crianças)</p> <p><u>Nocardia spp.:</u> Amicacina tópico/subconjuntival mais Trimetoprim tópico, Igota 5/5min durante 1ª hora, seguida de dose de manutenção: Igota de 1/1h; pomada ao deitar; mais Cotrimoxazole PO 960-1440mg 12/12h (120-480 mg 12/12h nas crianças)</p>
<b>Infecções do trato respiratório</b>	Pneumonia adquirida na comunidade em doentes com comorbidades* ou com anti-bioterapia nos 3 meses anteriores <sup>157</sup>	Amoxicilina PO Igr 8/8h durante 7 dias associada a uma das três seguintes: Azitromicina PO 500mg por dia durante 3 dias ou Claritromicina PO 500mg 12/12 horas durante 5-6 dias ou Doxiciclina PO 200 mg dose inicial depois 100 mg 12/12 horas durante 7 dias	<b>Levofloxacina</b> PO 500mg 24/24 horas ou <b>Moxifloxacina</b> PO 400 mg 24/24 horas durante 5-6 dias	*(DPOC; diabetes mellitus; doença cardíaca, hepática ou renal crónicas; neoplasia; alcoolismo; esplenectomia, imunocomprometimento ou fármacos imunossupressores)
Exacerbação aguda da DPOC <sup>158</sup>		<u>Moderada (com fatores de mau prognóstico):</u> Amoxicilina-Ácido clavulânico PO 500+125 mg 8/8 horas durante 7-10 dias ou <b>Levofloxacina</b> PO 500 mg		Antibioterapia recomendada em doentes com: • 3 dos seguintes sintomas: aumento da dispneia, aumento do volume de expectoração e aumento da purulência da expectoração • 2 dos sintomas anteriores, desde que o aumento da purulência seja um deles

<p>• Caso a exacerbação grave de DPOC exija ventilação mecânica</p> <p>Presença de fatores de risco que conferem mau prognóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comorbilidades</li> <li>• DPOC grave</li> <li>• &gt;3 exacerbações/ano</li> <li>• Utilização de antibióticos nos últimos 3 meses</li> <li>• Risco de infecção por <i>P. aeruginosa</i></li> </ul>		<p>24/24h durante 7 a 10 dias ou  <b>Moxifloxacina</b> PO 400mg  24/24h durante 5 a 10 dias</p> <p><u>Grave (com fatores de risco para <i>Pseudomonas aeruginosa</i>):</u>  <b>Ciprofloxacina</b> ou  <b>Levofloxacina</b> PO 750 mg  24/24h durante 3 a 7 dias</p>	
	<p><u>Terapêutica de erradicação (fase de colonização inicial):</u>  Colistina ou Tobramicina ou Aztreonam via inalatória por um período até 12 meses em ciclos <i>on-off</i></p> <p><u>Terapêutica supressora crônica (fase de colonização crônica):</u>  Dois antibióticos anti <i>Pseudomonas spp.</i> via inalatória (colistina, tobramicina, aztreonam) a administrar alternadamente, mas de uma forma contínua</p> <p><u>Terapêutica da exacerbação (fase de exacerbação):</u>  Colistina IV durante um período mínimo de 2 semanas</p>	<p><u>Terapêutica de erradicação (fase de colonização inicial):</u>  Colistina ou Tobramicina ou Aztreonam via inalatória por um período até 12 meses associado a <b>Ciprofloxacina</b> PO 500-750mg 12/12h durante 3 semanas</p> <p><u>Terapêutica supressora crônica (fase de colonização crônica):</u>  Colistina via inalatória a administrar de forma contínua</p> <p><u>Terapêutica da exacerbação (fase de exacerbação):</u>  <b>Ciprofloxacina</b> PO 500-750mg 12/12h durante 3 semanas associada a um antibiótico anti <i>Pseudomonas spp.</i> via inalatória</p>	<p>Infeções bronco-pulmonares na fibrose quística<sup>159</sup> causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>

	<p>Otite média supurativa crónica<sup>160</sup></p>	<p><b>Ciprofloxacina</b> gotas auriculares 4 gotas nos adultos e 3 gotas nas crianças com mais de um ano, 12/12h durante 2 a 4 semanas</p>	<p>Em caso de complicação poderá ser necessário tratamento sistémico com Ceftriaxona IM durante 10 dias ou <b>Ciprofloxacina</b> PO 500-750mg 12/12h durante 14 dias e, eventualmente, mastoidectomia</p>	<p>Em Portugal não existe ciprofloxacina comercializada sob forma de gotas auriculares, alternativa: <b>Ofloxacina</b> 10 gotas, em adultos e crianças com mais de doze anos, 12/12h durante 14 dias</p>
<p>Otite externa<sup>161</sup></p>	<p><b>Ciprofloxacina</b> PO 750 mg de 12/12h durante 6-8 semanas</p>			
<p>Rinossinusite bacteriana aguda<sup>162</sup></p>	<p>Amoxicilina-ácido clavulânico 500/125 mg PO 8/8h ou 875/125 mg PO 12/12h (Crianças: 45mg/kg/dia PO dividida em 2 doses)</p>	<p><u>Hipersensibilidade a beta-lactâmicos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos Doxiciclina PO 100mg 12/12h ou 200mg 24/24h ou <b>Levofloxacina</b> PO 500mg 24/24h ou <b>Moxifloxacina</b> PO 400mg 24/24h</li> <li>• Crianças <b>Levofloxacina</b> PO 10–20 mg/kg/dia cada 12–24 h OU Clindamicina PO 30–40 mg/kg/dia 8/8h + Cefixima PO 8 mg/kg/dia 12/12h ou Cefpodoxima PO 10 mg/kg/dia 12/12h</li> </ul> <p><u>Risco de resistência à terapia inicial:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos Amoxicilina-ácido clavulânico PO 2000/125 mg 12/12h ou <b>Levofloxacina</b> PO 500 mg 24/24h ou <b>Moxifloxacina</b> PO</li> </ul>	<p>Antibioterapia com duração recomendada de 7-10 dias nos adultos e 10-14 dias no máximo em crianças.</p>	

			<p>400 mg 24/24h</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crianças</li> </ul> <p>Amoxicilina-ácido clavulânico PO 90 mg/kg/dia 12/12h  OU Clindamicina PO 30-40 mg/kg/dia 8/8h com Cefixima PO 8 mg/kg/dia 12/12h ou Cefpodoxima PO 10 mg/kg/dia 12/12h  OU <b>Levofloxacin</b>a PO 10-20 mg/kg/dia cada 12-24 h</p> <p><u>Infeção severa (hospitalização):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos</li> </ul> <p>Ampicilina-sulbactam IV 1,5-3g 6/6 h ou <b>Levofloxacin</b>a PO ou IV 500 mg 24/24h ou <b>Moxifloxacin</b>a PO ou IV 400 mg 24/24h ou Ceftriaxona IV 1-2g cada 12-24 h ou Cefotaxima IV 2g cada 4-6 h</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crianças</li> </ul> <p>Ampicilina-sulbactam IV 200-400 mg/kg/dia 6/6h ou Ceftriaxona IV 50 mg/kg/dia 12/12h ou Cefotaxima IV 100-200 mg/kg/dia 6/6h ou <b>Levofloxacin</b>a IV 10-20 mg/kg/dia cada 12-24 h</p> <p><b>Ciprofloxacin</b>a PO 500mg 12/12h durante 7 a 14 dias</p>	
	Exacerbação aguda da rinossinusite crónica <sup>163, 164</sup>	Amoxicilina com ou sem ácido clavulânico		Antibioterapia não recomendada na sinusite crónica com pólipos nasais.

<b>Infeções genitourinárias</b>	Cistite aguda não complicada <sup>165</sup>	<p><u>Na mulher não grávida:</u> Nitrofurantoína PO 100 mg 6/6 horas 5-7 dias ou Fosfomicina PO 3g dose única</p> <p><u>Na mulher grávida:</u> Fosfomicina PO 3g dose única</p>	Amoxicilina-ácido clavulânico PO 500+125 mg 8/8h durante 5-7 dias	Amoxicilina+ácido clavulânico deve ser evitado no primeiro trimestre da gravidez.  A utilização de <b>quinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina, levofloxacina)</b> deve ser reservada aos casos com contra-indicação ou intolerância reconhecida aos restantes antibióticos.
	Pielonefrite <sup>165</sup>	<p><u>Casos ligeiros a moderados:</u> Ceftriaxona 1 gr IV ou 500mg IM toma única seguida de Cefuroxima-axetil PO 12/12 horas durante 7 a 14 dias</p> <p><u>Casos graves (com sépsis):</u> Ceftriaxona IV ou IM 2 g/dia</p>	<p><u>Casos ligeiros a moderados:</u> <b>Levofloxacina PO 750 mg</b> /dia durante 5 dias</p> <p><u>Casos graves (com sépsis):</u> Gentamicina IV 5mg/kg/dia seguida de antibioterapia dirigida por antibiograma</p>	Na pielonefrite, como na cistite, as <b>quinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina, levofloxacina)</b> não são terapêuticas empíricas recomendadas, uma vez que promovem frequentemente a seleção de bactérias resistentes a diferentes antimicrobianos e que as taxas de resistência às quinolonas de agentes patogénicos frequentes são muito elevadas em Portugal (cerca de 30%).
	Prostatite <sup>166</sup>	<p><u>Prostatite bacteriana aguda (hospitalização):</u> Aminoglicosídeos IV + Amoxicilina IV ou Cefalosporina de 2ª geração IV durante 7 a 14 dias; OU Cefalosporina 3ª geração IV durante 7 a 14 dias</p> <p><u>Prostatite bacteriana crónica:</u> <b>Quinolonas</b>, p.ex. <b>Ciprofloxacina</b> ou <b>Levofloxacina</b> PO 500mg 12/12h durante 4-6 semanas</p>	<p><u>Prostatite bacteriana aguda:</u> <b>Quinolonas</b>, ex.: <b>ciprofloxacina</b> PO 500mg 12/12h durante 2-4 semanas</p> <p><u>Prostatite bacteriana crónica:</u> Se bactéria intracelular: Azitromicina PO 500mg 3X/semana durante 3 semanas ou Doxiciclina PO 100mg 12/12h durante 10 dias Se <i>T. vaginalis</i>: Metronidazol PO 500mg 8/8h durante 14 dias</p>	Quinolonas só devem ser utilizadas, na prostatite bacteriana aguda, se a resistência local às quinolonas for <10% (Portugal com cerca de 30%) e se o utente não necessitar de hospitalização, ou no caso de contra-indicação aos outros antibióticos.
	Uretrite causada por <i>Mycoplasma genitalium</i> <sup>166</sup>	Azitromicina PO 500mg durante 1 dia seguida de 250mg/dia durante 2-5 dias	<b>Moxifloxacina</b> PO 400mg 24/24h durante 5-14 dias	



	Orqui-epididimite <sup>166, 167</sup>	<p><u>Gonocócica:</u> Ceftriaxona IM 500mg dose única + Doxiciclina PO 200mg numa dose durante 1 dia, depois 100mg 12/12h durante 10-14 dias</p> <p><u>Não gonocócica</u> (enterobactérias ou <i>C. trachomatis</i>):</p> <p><b>Quinolonas,</b> ex.: <b>Levofloxacina</b> PO 500mg 24/24h ou <b>Ofloxacina</b> PO 300mg 12/12h, durante 10-14 dias; com/sem Doxiciclina PO 200mg numa dose durante 1 dia, depois 100mg 12/12h durante 10-14 dias</p>		
<b>Infeções do trato gastrointestinal e intr-</b>	Diarreia do viajante <sup>169, 170</sup>	<b>Ciprofloxacina</b> PO 500mg 12/12h durante 3dias ou 2g toma única	Azitromicina PO 10 mg/kg/dia dose única ou 500 mg/dia durante 1-3 dias	
	Doença inflamatória pélvica <sup>168</sup>	Ceftriaxona IM 250mg dose única, ou Cefoxitina IM 2g dose única com Probenecida PO 1g concomitantemente em dose única, ou outra cefalosporina de terceira geração IV (p. ex., ceftizoxima, cefotaxima), + Doxiciclina PO 100mg 12/12h durante 14 dias com ou sem Metronidazol PO 500mg 12/12h durante 14 dias	<b>Quinolona,</b> p. ex., <b>Levofloxacina</b> PO 500mg 24/24h ou <b>Ofloxacina</b> PO 400mg 12/12h, durante 14 dias, com Metronidazol PO 500mg 12/12h durante 14 dias	As pacientes externas com Doença Inflamatória Pélvica devem ser seguidas até 72 horas e hospitalizadas, se o seu estado não melhorar, seguindo uma terapia IV.  Quinolonas reservadas para os casos de contra-indicação de cefalosporina e baixa prevalência na comunidade e risco individual de gonorreia.

<p><b>abdominais</b></p>	<p>Febre tifoide <sup>171, 172</sup>;</p>	<p><u>Moderada:</u>  <b>Ciprofloxacina</b> ou <b>Ofloxacina</b> PO 15 mg/kg nas crianças e 500mg nos adultos, 12/12h durante 5 a 7 dias OU Cefixima oral 10 mg/kg 12/12h durante 7 dias</p> <p><u>Doença severa:</u>  Ceftriaxona IM ou IV (lentamente ~3min) ou infusão (30min) 75mg/kg nas crianças e 2-4g nos adultos durante 10 a 14 dias</p> <p><u>Doença severa com estado confusional ou hemorragia intestinal:</u>  Dexametasona IV dose de carga=3mg/kg, depois 1mg/kg de 6/6h durante 2 dias</p>	<p><u>Moderada:</u>  Amoxicilina PO 75-100mg/kg/dia nas crianças e 3g/dia nos adultos, dividida em 3 tomas durante 14 dias ou Cloranfenicol PO 100mg/kg/dia nas crianças com menos de 13 anos e 3g/dia a partir dessa idade, dividida em 3 tomas diárias durante 10 a 14 dias</p>	
<p>Infeções intra-abdominais causadas por bactérias Gram-negativo <sup>173</sup></p>		<p><u>Moderada:</u>  Ertapenem IV 1g 24/24h (15 mg/kg 12/12h em crianças com &lt;12 anos) ou <b>Moxifloxacina</b> IV 400mg 24/24h</p> <p><u>Severa:</u>  Piperacilina-tazobactam IV 3,375-4,5g 6/6h (240-300 mg/kg/dia 6-8h nas crianças) ou Doripenem IV 500mg 8/8h ou Imipenem-cilastatina IV 0,5-1g</p>	<p><u>Moderada:</u>  Cefotaxima IV 1-2g cada 6-8h (50-180mg/kg/dia IV em 4-6h nas crianças) ou Ceftriaxona IV 1-2g 24/24h (50-100mg/kg/dia em 12-24h nas crianças) ou <b>Ciprofloxacina</b> IV 400mg (20-30 mg/kg/dia nas crianças) 12/12h, + Metronidazol IV 1g, depois 0.5g cada 6-8h (22,5-40 mg/kg/dia em 8/8h nas crianças)</p>	<p>Antibioterapia durante 5-7 dias.  Moxifloxacina não recomendada para crianças.</p>

		<p>cada 6-8h (15-25 mg/kg 6/6h nas crianças) ou Meropenem IV 1-2g 8/8h (10-40 mg/kg 8/8h nas crianças)</p>	<p><u>Severa:</u> Cefepima IV 1-2g (50mg/kg/dia nas crianças) 12/12h + Metronidazol IV 1g, depois 0.5g cada 6-8h (30-40mg/kg/dia 8/8h nas crianças); OU Aztreonam IV 1-2g 8/8h (30mg/kg cada 6-8h nas crianças) e Metronidazol IV 1g, depois 0.5g cada 6-8h (30-40 mg/kg/dia 8/8h nas crianças) e Vancomicina IV 10-20 mg/kg 12/12h (10 mg/kg 6/6h nas crianças)</p>	
<p><b>Infeções cutâneas e dos tecidos moles causados por <i>Aeromonas hydrophila</i></b><sup>174</sup></p>		<p>Doxiciclina IV 100 mg 12/12h e <b>Ciprofloxacina</b> IV 500 mg 12/12h ou Ceftriaxona IV 1-2 g 24/24h IV</p>		<p>Duração recomendada de antibioterapia de 5 dias, no entanto o tratamento pode ser estendido se não houver melhoria.</p>
<p><b>Infeções ósseas e articulares</b><sup>175</sup></p>		<p><b>Osteomielite (tratamento durante 6-8semanas):</b> <u>Hematógena:</u> Vancomicina IV concentração sérica alvo 10-20 µg/mL  <u>Pós-operatória:</u> Vancomicina IV concentração sérica alvo 10-20 µg/mL + Cefepima IV 1g 8/8h; ou <b>Levofloxacina</b> IV/PO 750mg 24/24h  <u>Pós-traumática:</u> Vancomicina IV concentração</p>		

sérica alvo 10-20 µg/mL  
+ Piperacilina-tazobactam IV  
4,5g 8/8h; ou **Levofloxacin**  
IV/PO 750mg 24/24h com Me-  
tronidazol 500 mg IV/PO  
12/12h

Pé diabético:

Vancomicina IV concentração  
sérica alvo 10-20 µg/mL  
+ Piperacilina-tazobactam IV  
4,5g 8/8h, ou Cefepima IV 1g  
8/8h com Metronidazol IV/PO  
500mg 12/12h, ou  
**Levofloxacin** IV/PO 750mg  
24/24h com Metronidazol  
IV/PO 500mg 12/12h

**Artrite séptica:**

Sem risco para infecção sexual-  
mente transmissível (IST) (tra-  
tamento durante 4 semanas):

Vancomicina IV concentração  
sérica alvo 10-20 µg/mL  
+ Ceftriaxona IV 1g 24/24h ou  
**Levofloxacin** IV/PO 750mg  
24/24h

Com risco para IST (tratamen-  
to 7-10 dias se infecção gonocó-  
cica: se outra: 4 semanas):

Vancomicina IV concentração  
sérica alvo 10-20 µg/mL + Ce-

	<p>friaxona IV Ig 24/24h + Doxiciclina PO 100mg 12/12h</p> <p><u>Pós-procedimento ou pós-injeção (tratamento durante 4 semanas):</u></p> <p>Vancomicina concentração sérica alvo 10-20 µg/mL + Cefepima IV Ig 8/8h ou <b>Levofloxacin</b> IV/PO 750mg 24/24h + Metronidazol IV/PO 50 mg 12/12h</p> <p><b>Infecções articulares protéticas (durante 6 semanas):</b></p> <p>Vancomicina IV concentração sérica alvo 10-20 µg/mL com ou sem Cefazolina IV 2g 8/8h</p>		
<p><b>Tratamento e profilaxia de infecções bacterianas em doentes neutropênicos<sup>176</sup></b></p>	<p><b>Profilaxia:</b></p> <p><b>Ciprofloxacina</b> PO/IV 500-750mg 12/12h (IV 6-10mg/kg 8/8h nas crianças) ou <b>Levofloxacin</b> PO/IV 250-750mg 24/24h</p> <p><b>Tratamento:</b></p> <p><u>Doentes alto risco (hospitalização):</u></p> <p>Cefipima IV/IM 1-2g 8-12h (50mg/kg 8/8h nas crianças) ou Cefazidima IV/IM 0,5-1g 8/8h (IV 30-50mg/kg 8-12h nas cri-</p>	<p><b>Tratamento doentes de alto risco – ajuste farmacológico:</b></p> <p><u>Staphylococcus aureus resistente a meticilina:</u></p> <p>Vancomicina IV 500mg 6/6h ou Ig 12/12h (10mg/kg 6/6h nas crianças); ou Linezolida PO/IV 600mg 12/12h ou 10mg/kg 8/8h; ou Daptomicina IV 4mg/kg 24/24h</p> <p><u>Enterococcus spp. resistente a vancomicina:</u></p> <p>Linezolida PO/IV 600mg 12/12h</p>	<p>A profilaxia deve ser considerada em doentes com elevado risco (contagem absoluta de neutrófilos <math>\leq 100</math> cels/mm<sup>3</sup> durante <math>&gt;7</math> dias).</p> <p>Fatores de elevado risco: contagem absoluta de neutrófilos <math>\leq 100</math> cels/mm<sup>3</sup> durante <math>&gt;7</math> dias; e/ou comorbilidades (hipotensão, pneumonia, início de dor abdominal ou alterações neurológicas); doentes de baixo risco são aqueles que apresentem neutrofilia há menos de <math>&lt;7</math> dias e que não apresentem as comorbilidades supracitadas.</p> <p>Doentes recebendo profilaxia não devem ser tratados com uma quinolona.</p> <p>A duração da profilaxia/ tratamento empírico com AB deve ser de pelo menos até que a contagem absoluta de linfócitos seja <math>&gt;500</math> cels/mm<sup>3</sup>.</p>

	<p>anças) ou Meropenem IV 0,5-1g 8/8h (10-40mg/kg 6-8h nas crianças) ou Imipenem-cilastatina IV 0,5-1g 6-8h (15-25mg/kg 6-12h nas crianças) ou Piperacilina-tazobactam IV 3,375 6/6h (80-100/10-12,5mg/kg 8/8h)</p> <p><u>Doentes baixo risco:</u></p> <p><b>Ciprofloxacina</b> PO 500-750mg 12/12h (IV 6-10mg/kg 8/8h nas crianças) + Amoxicilina-ácido clavulânico PO 500-875/125mg 12/12h ou 250/125 8/8h; ou <b>Levofloxacina</b> PO/IV 250-750mg 24/24h; ou <b>Ciprofloxacina</b> PO/IV 500-750mg 12/12h (IV 6-10mg/kg 8/8h nas crianças); ou <b>Ciprofloxacina</b> PO/IV 500-750mg 12/12h (IV 6-10mg/kg 8/8h nas crianças) + Clindamicina PO/IM/IV 0,6-4,8g/dia (20-40mg/dia nas crianças)</p>	<p>ou 10mg/kg 8/8h; ou Daptomicina IV 4mg/kg 24/24h</p> <p><u>Bactérias gram-negativas produtoras de beta-lactamases de largo espectro:</u></p> <p>Meropenem IV 0,5-1g 8/8h (10-40mg/kg 6-8h nas crianças) ou Imipenem-cilastatina IV 0,5-1g 6-8h (15-25mg/kg 6-12h nas crianças)</p> <p><u><i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase:</i></u></p> <p>Polimixina-colistina; ou Tigeciclina IV 100mg, depois 50mg 12/12h</p>	<p>Outros AB (aminoglicosídeos, <b>quinolonas</b>, p.ex. <b>Ciprofloxacina</b> ou <b>Levofloxacina</b>, e/ou vancomicina) podem ser adicionados ao regime inicial de tratamento em doentes de alto risco para evitar complicações (ex: hipotensão e pneumonia) ou no caso de suspeita ou confirmação de resistência.</p>
<p><b>Profilaxia de infeções invasivas causadas por <i>Neisseria meningitidis</i></b> 177</p>	<p>Rifampicina PO: Idade &lt; 1 mês 5 mg/Kg 12 /12h durante 2 dias Idade ≥ 1 mês 10 mg /Kg até ao máximo de 600mg por dose, 12/12h durante 2 dias Adultos, 600mg 12/12h durante 2 dias</p>	<p>Ceftriaxona IM, dose única, 125mg se idade &lt; 12 anos ou 250mg se idade ≥ 12</p> <p><b>Ciprofloxacina</b> PO: Adultos, 500mg dose única</p>	<p>O Ceftriaxona é o fármaco de eleição na grávida.</p>

<p><b>Profilaxia pós-exposição e tratamento curativo de antraz por inalação</b><sup>178</sup></p>	<p><u>Profilaxia:</u>  <b>Ciprofloxacina</b> PO 500 mg 12/12 h ou Doxiciclina PO 100 mg 12/12 h</p> <p><u>Tratamento:</u>  <b>Ciprofloxacina</b> IV 400mg 8/8h com Clindamicina IV 900 mg 8/8 h  OU Linezolida IV 600mg 12/12h</p>	<p><u>Profilaxia:</u>  <b>Levofloxacina</b> PO 750mg 24/24h ou <b>Moxifloxacina</b> PO 400mg 24/24h ou Clindamicina PO 600mg 8/8h ou Amoxicilina PO 1g 8/8h (em estirpes suscetíveis a penicilina) ou Penicilina VK PO 500mg 6/6h (em estirpes suscetíveis a penicilina)</p> <p><u>Tratamento:</u>  <b>Levofloxacina</b> IV 750 mg 24/24h ou <b>Moxifloxacina</b> IV 400 mg 24/24h ou Meropenem IV 2g 8/8h ou Imipenem IV 1g 6/6h ou Doripenem IV 500mg 8/8h ou Vancomicina IV 60 mg/kg/dia 8/8h (mantendo a concentração plasmática entre 15–20 µg/mL) ou Penicilina G IV 4 milhões de unidades 4/4h (em estirpes suscetíveis a penicilina) OU Ampicilina IV 3g 6/6h (em estirpes suscetíveis a penicilina)</p> <p>+ Clindamicina IV 900mg 8/8 h ou Linezolida IV 600mg 12/12h ou Doxiciclina IV 200mg, depois 100mg 12/12h ou Rifampicina IV 600mg 12/12h</p>	<p>O tratamento/profilaxia deve ser continuado por 60 dias para completar um ciclo.</p>
---	--	---	---

Indicações terapêuticas das quinolonas comercializadas em Portugal.

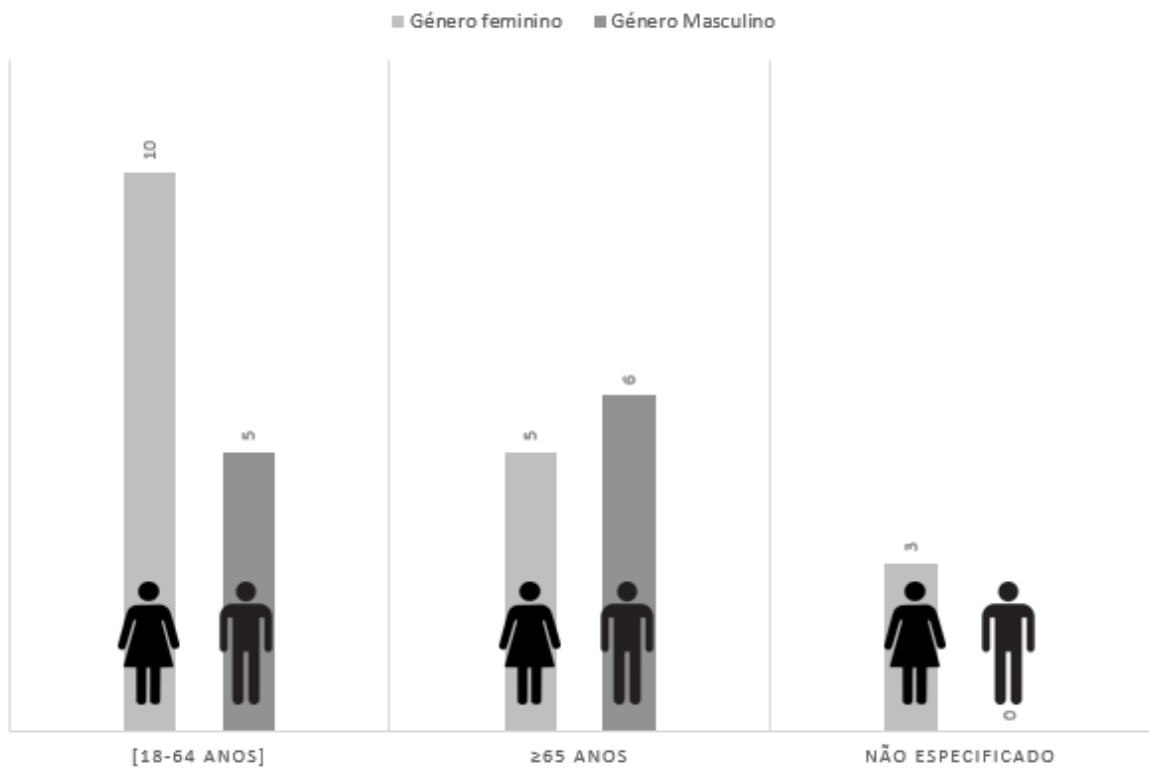
## 5.7 APÊNDICE 7. ORIGEM DAS NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS

Tipo de notificador	Distrito	Coimbra						Castelo-Branco	Aveiro		Leiria	Viseu	TOTAL:
		Coimbra	Lousã	Montemor-o-Velho	Cantanhede	Covilhã	Aveiro		Ovar				
Área	Concelho												
<b>Médicos</b>	Medicina Interna	2	-	-	-	-	1	1	-	-	1	5	
	Medicina Geral e Familiar	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
	Dermato-Venerologia	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	
	Anestesiologia	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
	Imuno-Alergologia	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
	Hospitalar	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	
<b>Farmacêuticos</b>	Comunitária	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	4	
	Enfermeiros	1	-	-	-	2	-	-	-	-	-	3	
<b>Utentes</b>		-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2	
<b>TOTAL:</b>		19	1	1	1	1	1	1	1	2	1	29	

Caracterização das NE à URF de Coimbra quanto à sua origem: local e tipo de notificador.

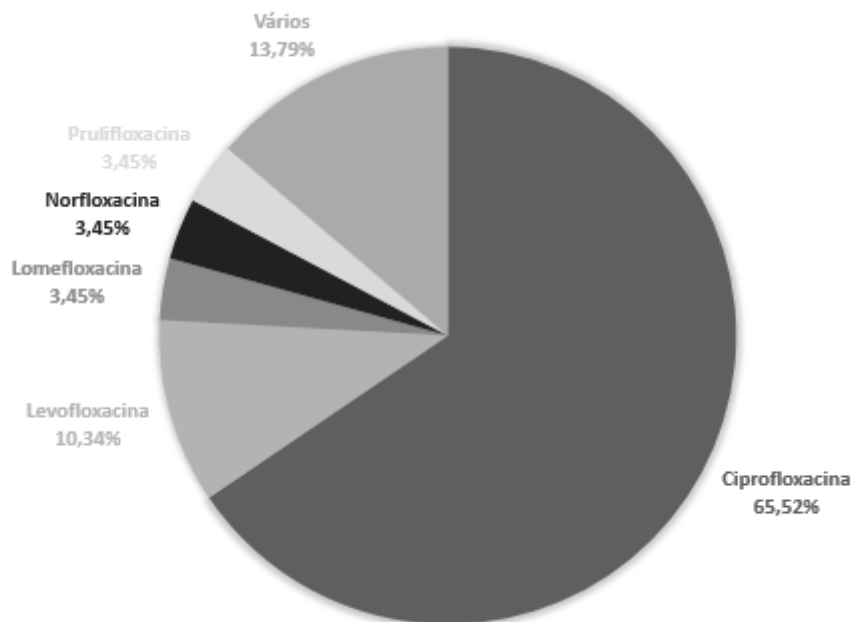


## 5.8 APÊNDICE 8. CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA DOS DOENTES



Disposição demográfica dos doentes alvos de RAM quanto ao gênero e idade. Frequência absoluta de NEs.

## 5.9 APÊNDICE 9. MEDICAMENTOS SUSPEITOS



Distribuição das NE quanto aos medicamentos suspeitos, classificados no 5º nível ATC.

## 5.10 APÊNDICE I0. INDICAÇÃO TERAPÊUTICA DAS QUINOLONAS SUSPEITAS

Indicação		n	%
<b>Profilaxia</b>	Antibioterapia profilática pré-cirúrgica	5	17,24
	Profilaxia de infecções	1	3,45
<b>Trato geniturinário</b>	Infeção do trato urinário	4	13,79
	Infeção recorrente do trato urinário	1	3,45
	Pielonefrite	1	3,45
<b>Trato respiratório</b>	Bronquite aguda	1	3,45
	Pneumonia	1	3,45
	Infeção respiratória	3	10,34
<b>Ossos e articulações</b>	Atrite séptica	1	3,45
<b>Fígado e trato gastrointestinal</b>	Abcesso hepático	1	3,45
	Colecistite aguda litiásica	1	3,45
	Gastroenterite aguda	1	3,45
<b>Outros</b>	Antibioterapia	1	3,45
	Infeção	1	3,45
	Infeção bacteriana	4	13,79
	Desconhecido	2	6,89
<b>Total</b>		29	100

Indicação terapêutica das quinolonas suspeitas de causar RAM; n= n° notificações.

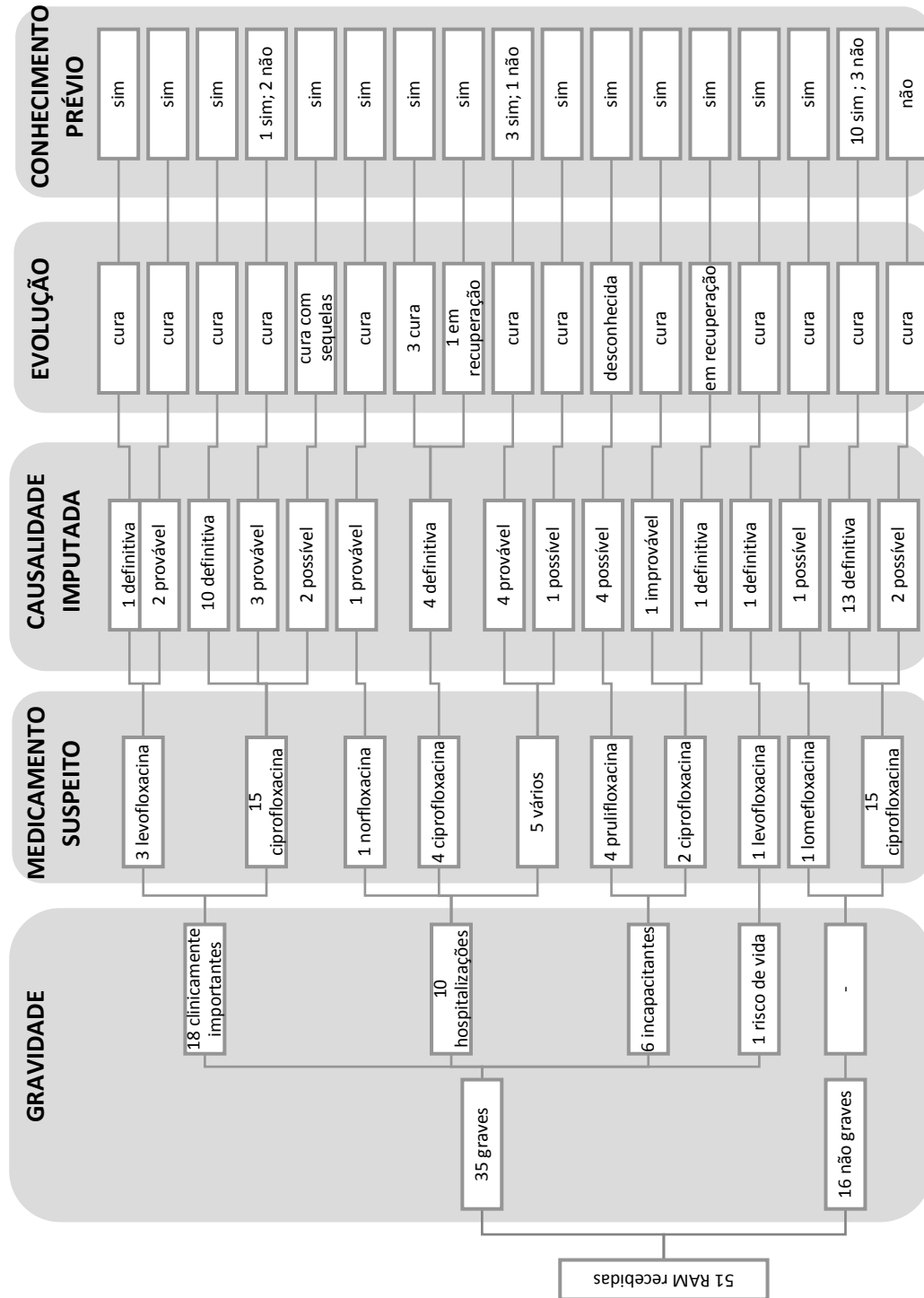
## 5.11 APÊNDICE I1. IDENTIFICAÇÃO DAS RAM NOTIFICADAS

Eventos adversos	n	%
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	<b>22</b>	<b>43,14</b>
Eczema disidrótico	1	1,96
Eritema	1	1,96
Eritema generalizado	1	1,96
Erupção cutânea	3	5,88
Erupção cutânea tóxica	1	1,96
Erupção eritematosa	1	1,96
Erupção maculopapular	3	5,88
Erupção vesicular	1	1,96
Prurido	3	5,88
Prurido generalizado	1	1,96
Pustulose exantematosa generalizada aguda	1	1,96
Reação de fotossensibilidade	1	1,96

Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos	3	5,88
Urticária	1	1,96
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	<b>4</b>	<b>7,84</b>
Artralgia	1	1,96
Artrite	1	1,96
Mialgia	1	1,96
Tendinite	1	1,96
<b>Afeções oculares</b>	<b>1</b>	<b>1,96</b>
Conjuntivite alérgica	1	1,96
<b>Alterações enzimáticas</b>	<b>1</b>	<b>1,96</b>
Alterações das enzimas hepáticas	1	1,96
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	<b>1</b>	<b>1,96</b>
Reação anafilática	1	1,96
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	<b>1</b>	<b>1,96</b>
Cefaleia	1	1,96
<b>Doenças do sistema reprodutivo e distúrbios mamários</b>	<b>2</b>	<b>3,92</b>
Prurido vaginal	1	1,96
Secura vaginal	1	1,96
<b>Doenças gastrointestinais</b>	<b>1</b>	<b>1,96</b>
Perturbações gástricas	1	1,96
<b>Doenças renais e urinárias</b>	<b>1</b>	<b>1,96</b>
Nefrite tubulointersticial	1	1,96
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	<b>1</b>	<b>1,96</b>
Broncoespasmo	1	1,96
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	<b>14</b>	<b>27,45</b>
Desconforto torácico	1	1,96
Dor no local de administração	1	1,96
Dor no local de injeção	2	3,92
Edema localizado	1	1,96
Edema no local de injeção	2	3,92
Eritema no local de administração	2	3,92
Eritema no local de infusão	1	1,96
Eritema no local de injeção	2	3,92
Prurido no local de injeção	2	3,92
<b>Vasculopatias</b>	<b>2</b>	<b>3,92</b>
Flebite	2	3,92
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>100</b>

*Frequências absoluta e relativa dos eventos adversos, classificados de acordo com os termos PT do dicionário MedDRA.*

## 5.12 APÊNDICE 12. CARACTERIZAÇÃO DAS RAM



Frequência de RAM em relação à gravidade, causalidade imputada e conhecimento prévio.

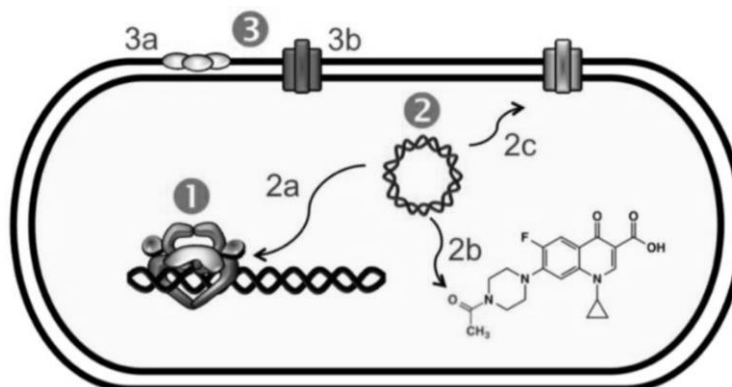
### 5.13 APÊNDICE I3. REDE DE SERVIÇOS DA ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DO CENTRO

Cuidados de Saúde Primários	85 Centros de Saúde distribuídos por 6 ACES (Baixo Vouga, Baixo Mondego, Cova da Beira, Dão-Lafões, Pinhal Interior Norte, Pinhal Litoral) e 2 Unidades Locais de Saúde (Guarda e Castelo-Branco)
Cuidados de Saúde Hospitalares	5 Centros Hospitalares (Baixo Vouga, Cova da Beira, Leiria, Universitário de Coimbra, Tondela-Viseu) Instituto Português de Oncologia de Coimbra Hospital Distrital da Figueira da Foz Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro – Rovisco Pais 2 Unidades Locais de Saúde (Guarda e Castelo-Branco) 2 Hospitais SPA (Arcebispo João do Crisóstomo, Dr. Francisco Zagalo)
Cuidados Continuados Integrados	51 Unidades de Cuidados Continuados 42 Equipas de Cuidados Domiciliários
Cuidados de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências	6 Centros de Respostas Integradas (Aveiro, Castelo-Branco, Coimbra, Guarda, Leiria e Viseu) Comunidade Terapêutica Arco-Íris Unidade de Alcoologia de Coimbra Unidade de Desabituação de Coimbra

Caracterização da rede de serviços da Administração Regional do Centro. Adaptado de <sup>142; 143</sup>.

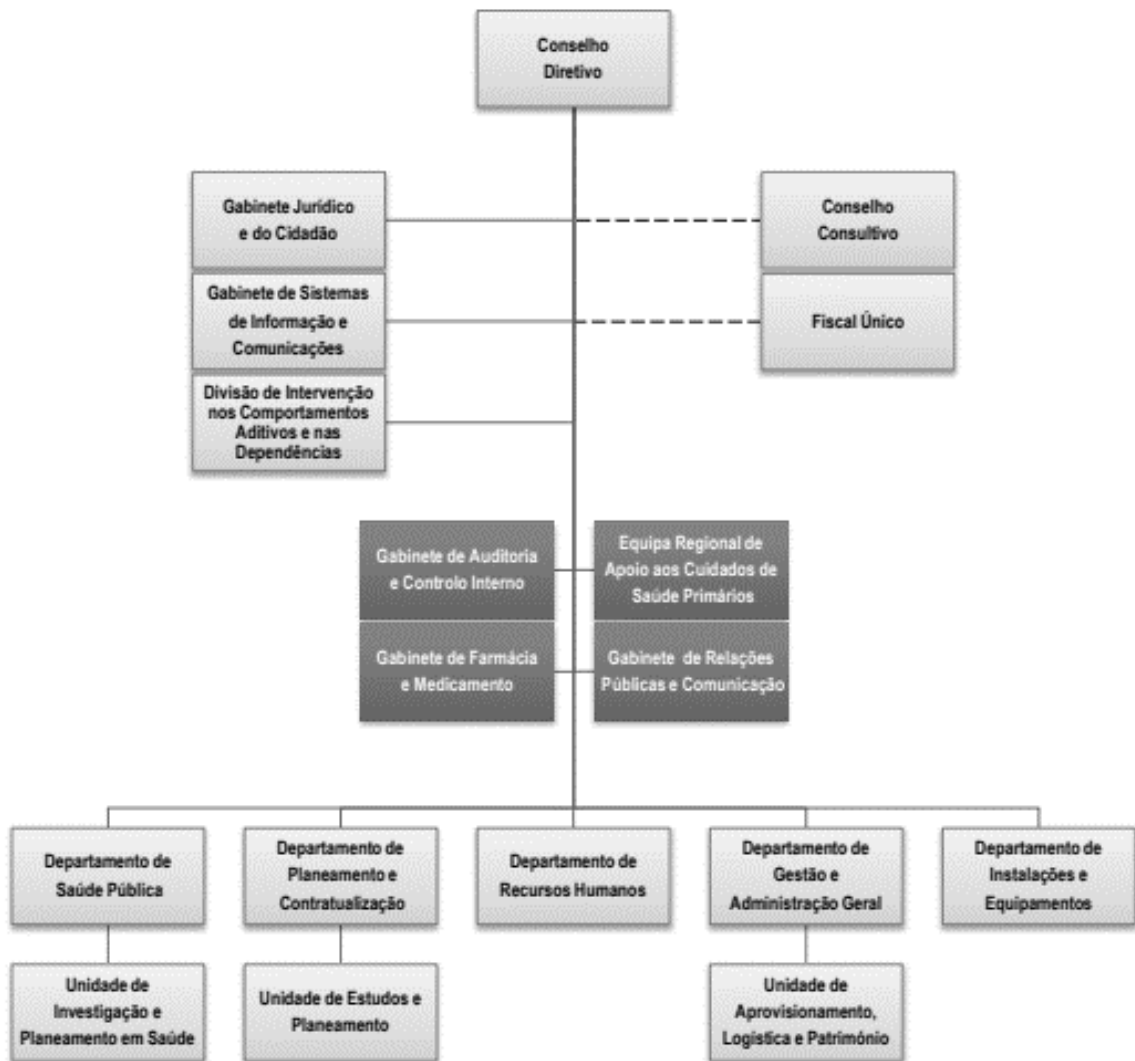
## 6 ANEXOS

### 6.1 ANEXO I. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ÀS QUINOLONAS



Representação esquemática dos principais mecanismos de resistência às quinolonas. (1) e (3) representam mecanismos de resistência mediada por mutações em genes cromossômicos, enquanto (2) representa mecanismos de resistência mediados por plasmídeos. Em (1) ocorre mutação nos genes que codificam a ADN girase e a topoisomerase IV, diminuindo a sua ligação ao antibiótico. Em (2a), (2b) e (2c) estão representadas, respectivamente, as proteínas Qnr, a enzima *aac(6')-Ib-cr* e bombas de efluxo. As proteínas Qnr inibem a formação do aducto enzima-ADN-quinolona, já a *aac(6')-Ib-cr* acetila algumas quinolonas reduzindo a sua atividade. Em (3a) está representada a subexpressão de porinas e em (3a) a hiperexpressão de bombas de efluxo codificadas por genes cromossômicos o que, aliado a (2c) diminui a retenção de quinolonas no interior da célula <sup>37</sup>.

6.2 ANEXO 2. ORGANOGAMA DA ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO CENTRO



Organograma da estrutura interna da Administração Regional de Saúde do Centro <sup>142</sup>.

### 6.3 ANEXO 3. MODELO DE NOTIFICAÇÃO DA QUEBRA DA REDE DE FRIO



De: (unidade funcional do ACES/ULS)
Para: Exmo Coordenador da USP – ACES/ULS E-mail – <span style="float: right;">Telefax –</span>
N.º de Pág.: 1 <span style="float: right;">E-mail ou Telecópia de .....-.....-.....</span>
<b>ASSUNTO: PRODUTOS QUE REQUEREM REFRIGERAÇÃO (VACINAS E OUTROS)</b> <i>PROCEDIMENTOS POR QUEBRA DA REDE DE FRIO</i>

Em virtude de se ter verificado **quebra da rede de frio** pelo motivo de .....  
entre as ..... (horas, minutos) do dia .....  
e as ..... (horas, minutos) do dia .....  
enviamos a V.ª Ex.ª, **informação complementar** sobre este acontecimento:

- **Temperatura atingida dentro do frigorífico logo após detecção do acontecimento** - .....°C;
- **N.º e tipo de produto(s) implicado(s):**

PRODUTO	Nome comercial	Apresentação (unidade / multidose)	N.º embalagens	Lote	Validade
Vacina BCG					
Vacina Td					
Vacina DTPa					
Vacina DTPaHibVIP					
Vacina DTPaHib					
Vacina VIP					
Vacina VASPR					
Vacina VHB infantil (10 µg)					
Vacina VHB adulto (20 µg)					
Vacina DTPaVIP					
Vacina Hib					
Vacina Men C					
Vacina HPV					
Vacina Gripe Sazonal					
Vacina Pn 13					
Vacina Pn 23					
Tuberculina					
Outro(s):					

- **Observações** (ex: gráficos de temperaturas,...):  
.....

Mais se informa que, **os produtos envolvidos estão armazenados em frigorífico, devidamente identificados e segregados em regime de quarantena**, aguardando-se Vossa informação sobre a atitude a tomar.

Com os melhores cumprimentos.

O (Profissional de Saúde)

.....

Reencaminhar o e-mail ou telecópia para os respectivos serviços farmacêuticos
---

Quebra da rede de frio – Versão ARSC,IP 03 – 2014-03-20

Modelo de notificação da quebra da rede de frio, a preencher pelas UFs e a enviar aos SF-GFM.



## 6.4 ANEXO 4. APRESENTAÇÃO EXPOSTA NA FORMAÇÃO PARA ENFERMEIROS



### Módulo 2- Segurança das Vacinas

- Precauções
- Contraindicações
- Falsas Contraindicações
- Reações adversas
- Farmacovigilância



### Segurança das Vacinas



### Segurança das Vacinas- Precauções

Precauções  $\neq$  Contraindicações



### Segurança das Vacinas- Precauções

#### Precauções

- Pessoas com história de reação anafilática a uma dose anterior da vacina, a algum dos seus constituintes ou a substâncias que podem estar presentes em quantidades vestigiais.
- Doença aguda grave, com ou sem febre.
- Pessoas com trombocitopenia, diátese hemorrágica, alterações da coagulação ou terapêutica anticoagulante.

#### Precauções

- Pessoas com doença neurológica em evolução
- Pessoas com deficiências imunitárias
- Grávidas
- Em crianças pré-termo, nascidas com <28 semanas de gestação ou com antecedentes de imaturidade respiratória



### Segurança das Vacinas- Contraindicações

#### Contraindicações

- Pessoas com deficiências imunitárias graves não devem ser vacinadas com vacinas vivas;
- Grávidas não devem ser vacinadas com vacinas vivas;

#### Contraindicações

- A VASPR está contraindicada durante a gravidez. No entanto, não é necessário apresentar um teste de gravidez negativo para administrar a vacina, nem consentimento informado por escrito, para o efeito.



### Segurança das Vacinas- Falsas Contraindicações

#### Falsas Contraindicações

- Ultrapassada a idade recomendada no esquema vacinal
- Sem exame médico prévio, em pessoa aparentemente saudável!

#### Falsas Contraindicações

- Doença ligeira aguda, com ou sem febre
- História pessoal ou familiar de alergias
- Terapêutica antibiótica concomitante



### Segurança das Vacinas- Falsas Contraindicações

#### Falsas Contraindicações

- Terapêutica concomitante com corticosteroides tópicos ou inalados
- Terapêutica com corticosteroides de substituição
- Imunoterapia concomitante (com extratos de alérgenos)

#### Falsas Contraindicações

- Dermatoses, eczemas ou infeções cutâneas localizadas
- Doença crónica cardíaca, pulmonar, renal ou hepática
- Doença neurológica estabilizada/não evolutiva, como a paralisia cerebral



### Segurança das Vacinas- Falsas Contraindicações

#### Falsas Contraindicações

- Síndrome de Down ou outras patologias cromossómicas/genéticas
- Doença autoimune
- Prematuridade
- Baixo peso à nascença
- História de icterícia neonatal

#### Falsas Contraindicações

- Criança em aleitamento materno ou mulher a amamentar
- Convivente com mulher grávida
- Exposição recente a uma doença infecciosa
- História anterior da doença (para a qual vai ser vacinado)

#### Falsas Contraindicações

- Convalescença de doença aguda
- História familiar de reações adversas graves à mesma vacina ou a outras vacinas
- História familiar de síndrome de morte súbita do lactente

#### Falsas Contraindicações

- História familiar de convulsões ou epilepsia
- Cirurgia eletiva recente ou programada
- Anestesia geral programada

## Segurança das Vacinas- Falsas Contraindicações



Qualquer adiamento da vacinação devido a uma falsa contra-indicação pode constituir uma oportunidade perdida de vacinação.

## Segurança das Vacinas- Reações Adversas

- As reações adversas mais frequentemente associadas às vacinas são reações ligeiras no local da injeção. Reações sistémicas como a febre são menos frequentes.
- Podem ocorrer reações de hipersensibilidade não grave a componentes das vacinas.
- Estas reações não implicam uma contra-indicação à vacinação (exemplo: alergia ao ovo).
- A vacinação deve ser realizada como habitualmente.

## Segurança das Vacinas- Reações Adversas

- Nas crianças com asma não controlada com história de alergia a vacinas, a algum dos seus componentes ou a substâncias que podem estar presentes em quantidades vestigiais a vacinação deve ser efetuada em meio hospitalar.
- A administração da VASPR não tem como requisito prévio a introdução alimentar do ovo ou da gelatina ou o teste cutâneo com a vacina diluída, uma vez que este não é preditivo de uma reação alérgica à vacina.

## Segurança das Vacinas- Reações Adversas

Quadro XXII - PNV Substâncias potencialmente alergénicas que podem estar contidas nas vacinas em quantidades vestigiais

Substância	Vacina
Proteína de ovo	VASPR
Gelatina	VASPR
Neomicina	VASPR
Caranténio	MenB
Neomicina, estreptomina, polimixina B	Vacinas inativadas contra a poliomielite: VP, monovalente ou combinada
Lactúres	VHE, n-PV
Látex	Vacinas cujo recipiente contenha látex, no frasco ou na seringa

## Segurança das Vacinas- Reações Adversas

- Uma **convulsão febril** após a vacinação, em crianças >6 meses e <5 anos de idade, **não é necessário modificar o esquema vacinal**.
- Em vacinações posteriores, pode ser **ponderada a administração preventiva, de paracetamol** por prescrição médica, durante 24 horas. No entanto, não existe evidência científica suficiente sobre a eficácia da medida na prevenção de convulsões febris após a vacinação.
- Não é recomendada a administração preventiva de paracetamol, por rotina**, aquando da vacinação, uma vez que poder haver interferência com a resposta imunológica.
- O paracetamol pode ser administrado como forma de tratamento da febre e de sintomas locais que ocorram após a vacinação.

## Segurança das Vacinas- Reações Adversas

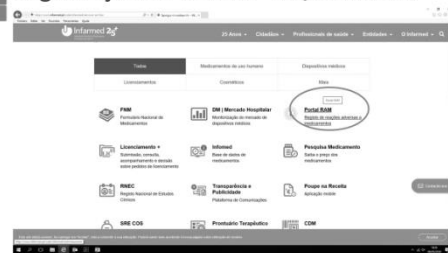
- Se **houver história de reação de hipersensibilidade grave ou reação anafilática** a uma dose anterior da vacina ou a algum componente vacinal, deve **haver referenciação a uma consulta de imunoalergologia**.
- Poderá ser administrada uma vacina alternativa que não contenha o referido componente.
- Na ausência de alternativa a determinada vacina, deve ser ponderado esquema de indução de tolerância. A decisão de vacinar é do médico assistente.
- As **reações adversas** possivelmente relacionadas com a vacinação devem ser **notificadas ao INFARMED**.

## Segurança das Vacinas- Reações Adversas

- As **reações adversas** possivelmente relacionadas com a vacinação devem ser **notificadas**:



## Segurança das Vacinas- Reações Adversas



Suporte informático usado na apresentação realizada no âmbito da formação do Plano Nacional de Vacinação organizada pelo grupo coordenador de vacinação do ACES Pinhal Litoral.