

**Avaliação da atividade antibacteriana de
esteroides da série pregnano e androstano**
Experiência Profissionalizante na vertente de
Farmácia Comunitária, Hospitalar e
Investigação

André Filipe Ribeiro Moura

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

Orientador: Prof. Doutora Susana Ferreira
Coorientador: Prof. Doutor Samuel Silvestre

Covilhã, 9 de outubro de 2023

Declaração de Integridade

Eu, André Filipe Ribeiro Moura, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição a41884 do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendo à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 08/10/2023

André Moura .

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Agradecimentos

A finalização desta etapa na minha vida deve a todos os intervenientes o meu sincero agradecimento.

Em primeiro lugar, eu gostaria de agradecer profundamente à minha orientadora Professora Doutora Susana Ferreira. Sem ela, a realização deste trabalho não teria sido possível. Quero agradecer por todos os conhecimentos que transmitiu, mas também pelos valores de profissionalismo, espírito de sacrifício, e confiança que me passou para o resto da minha vida profissional. Sem dúvida, não podia escolher melhor orientadora, dada a idoneidade que mostrou desde o primeiro até ao último segundo.

Ao meu coorientador Professor Doutor Samuel Silvestre por todo o apoio que me prestou e disponibilidade que teve durante este período bem como os seus vastos conhecimentos como farmacêutico, quer como professor quer como coorientador.

Um agradecimento aos meus colegas de trabalho do laboratório de Microbiologia pelo acolhimento imediato e o auxílio que sempre me prestaram durante este período.

A todos os elementos dos Serviços Farmacêuticos do CHUCB, e da Farmácia Modelar pela autonomia e responsabilidade que me foi confiada, bem como os inúmeros conhecimentos transmitidos.

Às minhas amigas que me acompanharam nestes últimos cinco anos, à Adriana, à Magda e à Alexandra, pela amizade, por todos os momentos que passámos juntos, por todas as gargalhadas, e por todas as refeições partilhadas. Vocês fizeram com que o meu percurso académico tivesse cores mais vivas, nomeadamente roxo e amarelo.

Por último, não posso deixar de agradecer o apoio incondicional da minha família pelas diversas fases destes últimos cinco anos. Um agradecimento especial aos meus pais. À minha mãe, a quem as mais bonitas palavras de gratidão não são suficientes para agradecer por tudo o que ela tem feito para me apoiar. Ao meu pai, que sempre acreditou que seria possível e nunca duvidou das minhas capacidades.

Bem-haja a todos!

Resumo

Este trabalho surge com a conclusão do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas, encontrando-se dividido em três capítulos, referentes à componente de investigação e ao estágio curricular na sua vertente de Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar.

No primeiro capítulo, descreve-se o trabalho que foi desenvolvido no Centro de Investigação de Ciências da Saúde (CICS-UBI), sendo que este projeto consistiu na análise da ação antibacteriana de esteroides da série pregnano e androstano. Este capítulo possui uma breve introdução acerca da emergência e evolução da resistência antimicrobiana, que é considerado uma ameaça à saúde pública. Dentro dos mecanismos de resistência, as bombas de efluxo estão envolvidas na extrusão de várias moléculas, contribuindo para a resistência antimicrobiana. Assim, o estudo de novos compostos com atividade antibacteriana ou com capacidade de inibição de bombas de efluxo permitiria dar mais opções a nível terapêutico nos casos de infeções multirresistentes. Tendo como objetivo analisar a atividade antibacteriana de esteroides da série pregnano e androstano, abordou-se a ação antibacteriana, o efeito modulatório sobre a ciprofloxacina e o efeito anti-biofilme deste grupo de compostos. Assim, após consideração de dados já existentes de relação estrutura-atividade, foram selecionados 10 compostos esteroides, que não foram anteriormente estudados neste âmbito, das referidas séries pregnano e androstano, para este estudo. Depois, avaliou-se a suscetibilidade de estirpes de *Staphylococcus aureus* (SA1199 e SA1199B) e de *Escherichia coli* (AG100 e 3AG100) para os compostos sintetizados. Foi também avaliado o efeito modulatório destes esteroides na suscetibilidade das mesmas estirpes à ciprofloxacina e o efeito que os compostos sintetizados poderão ter na formação de biofilmes. Os resultados obtidos acerca dos compostos não revelaram atividade inibitória do crescimento microbiano para concentrações iguais ou inferiores a 200 μM em qualquer uma das estirpes. Em relação aos ensaios de modulação de ação da ciprofloxacina, os resultados observados demonstraram que a presença de alguns dos compostos da série androstano em estudo, nomeadamente VB 11, VB AEO, VB D1, VB OPCC1 podem diminuir em duas vezes a concentração mínima inibitória da ciprofloxacina para a estirpe de *S. aureus* que sobreexpressa o sistema de efluxo NorA, a SA1199B, esta diminuição é manifestamente baixa para o que seria desejável. Para estes compostos, avançou-se ainda com o estudo do seu efeito na avaliação da formação de biofilmes, tentando avaliar se exerciam influência sobre este importante fator da patogenicidade desta bactéria. Os resultados demonstraram uma ausência de atividade inibitória de biofilmes em todos os compostos testados. Em relação aos esteroides das

séries pregnano e androstano analisados demonstrou-se que não existe benefício em usá-los em associação com a ciprofloxacina para o tratamento de infecções causadas por *S. aureus* e *E. coli*.

O segundo capítulo descreve a experiência adquirida durante o estágio curricular na Farmácia Modelar na União de freguesias do Teixoso e Sarzedo e o contacto com o quotidiano dos farmacêuticos comunitários. Neste capítulo são descritos todos os conhecimentos e competências adquiridas, sempre com base na legislação em vigor e boas práticas em farmácias comunitárias.

O terceiro capítulo trata da experiência profissional adquirida durante o estágio curricular realizado no Centro Hospitalar Universitário da Beira Interior. Neste capítulo são descritas as atividades desenvolvidas e as competências adquiridas durante o estágio de acordo com a legislação em vigor e sempre do ponto de vista da função de farmacêutico hospitalar.

Palavras-chave

Ação antibacteriana; Esteroides; *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*; Pregnanos; Androstanos; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar

Abstract

This work arises with the completion of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences, and is divided into three chapters, referring to the research component and the curricular internship in its Community Pharmacy and Hospital Pharmacy aspects.

In the first chapter, the work that was developed at the Health Sciences Research Center (CICS-UBI) is described, and this project consisted of analyzing the antibacterial action of steroids from the pregnane and androstane series. This chapter has a brief introduction about the emergence and evolution of antimicrobial resistance, which is considered a threat to public health. Within resistance mechanisms, efflux pumps are involved in the extrusion of several molecules, contributing to antimicrobial resistance. Therefore, the study of new compounds with antibacterial activity or with the ability to inhibit efflux pumps would provide more therapeutic options in cases of multidrug-resistant infections. Aiming to analyze the antibacterial activity of steroids from the pregnane and androstane series, the antibacterial action, the modulatory effect on ciprofloxacin and the anti-biofilm effect of this group of compounds were addressed. Thus, after consideration of existing data on structure-activity relationships, 10 steroid compounds, which have not been previously studied in this field, from the aforementioned pregnane and androstane series, were selected for this study. Then, the susceptibility of strains of *Staphylococcus aureus* (SA1199 and SA1199B) and *Escherichia coli* (AG100 and 3AG100) to the synthesized compounds was evaluated. The modulatory effect of these steroids on the susceptibility of the same strains to ciprofloxacin and the effect that the synthesized compounds may have on the formation of biofilms was also evaluated. The results obtained regarding the compounds did not reveal any inhibitory activity on microbial growth at concentrations equal to or less than 200 μM in any of the strains. In relation to ciprofloxacin action modulation assays, the results observed demonstrated that the presence of some of the compounds from the androstane series under study, namely VB 11, VB AEO, VB D1, VB OPCC1, can reduce the minimum inhibitory concentration of ciprofloxacin by two times. ciprofloxacin to the *S. aureus* strain that overexpresses the NorA efflux system, SA1199B, this decrease is clearly low than would be desirable. For these compounds, progress was also made to study their effect on the assessment of biofilm formation, trying to assess whether they exerted an influence on this important factor in the pathogenicity of this bacterium. The results demonstrated an absence of biofilm inhibitory activity in all tested compounds. Regarding the steroids from the pregnane and androstane series analyzed, it was

demonstrated that there is no benefit in using them in association with ciprofloxacin for the treatment of infections caused by *S. aureus* and *E. coli*.

The second chapter describes the experience acquired during the curricular internship at Farmácia Modelar in the Union of parishes of Teixoso and Sarzedo and the contact with the daily lives of community pharmacists. This chapter describes all the knowledge and skills acquired, always based on current legislation and good practices in community pharmacies.

The third chapter deals with the professional experience acquired during the curricular internship carried out at the Centro Hospitalar Universitário da Beira Interior. This chapter describes the activities developed and the skills acquired during the internship in accordance with current legislation and always from the point of view of the role of hospital pharmacist.

Keywords

Antibacterial; Steroids; *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*; Preganane; Androstane; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy

Índice

Capítulo 1 – Avaliação da atividade antibacteriana de esteroides da série pregnano e androstano.....	1
1. Introdução.....	1
1.1. Resistências bacterianas aos antibióticos	3
1.2. Inibidores de Bombas de Efluxo.....	10
1.3. Esteroides como candidatos a moléculas com atividade antibacteriana	11
2. Objetivos	15
3. Materiais e Métodos.....	16
3.1. Estirpes usadas no estudo	16
3.2. Armazenamento e conservação das estirpes	16
3.3. Compostos em estudo	16
3.4. Análise da suscetibilidade das estirpes de <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i> aos esteroides em estudo.....	18
3.5. Avaliação do efeito modulatório dos esteroides em estudo na suscetibilidade à ciprofloxacina	19
3.6. Determinação do efeito dos esteroides em estudo na formação de biofilmes	19
4. Resultados e Discussão	21
4.1. Análise da suscetibilidade das estirpes de <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i> aos esteroides em estudo.....	21
4.2. Avaliação do efeito modulatório dos esteroides em estudo	23
4.3. Análise do efeito dos esteroides em estudo na formação de biofilmes	25
5. Conclusões e perspectivas futuras	27
6. Referências Bibliográficas	29
Capítulo 2 – Estágio em Farmácia Comunitária.....	36
1. Introdução.....	36
2. Organização da Farmácia Modelar	36
2.1. Recursos Humanos	36
2.2. Instalações e equipamentos	37
2.3. Elementos interiores e exteriores da Farmácia	38
2.4. Equipamentos Gerais e Específicos	38
2.5. Recursos Informáticos.....	39
3. Informação científica	40
4. Medicamentos e produtos de saúde	41
4.1. Conceitos.....	41
4.2. Produtos de saúde disponíveis na Farmácia.....	41
4.3. Verificação da existência de produtos de saúde na farmácia e a sua localização nas instalações da Farmácia.....	42
5. Aprovisionamento e armazenamento.....	42

5.1. Critérios para a seleção de um fornecedor/grossista	43
5.2. Critérios de aquisição de diferentes medicamentos e produtos de saúde.....	43
5.3. Armazenamento	44
5.4. Encomendas e devoluções	44
5.4.1. Criação de encomenda	44
5.4.2. Receção de encomendas	45
5.4.3. Devolução de encomendas	46
5.5. Margens Legais de Preços na Comercialização	46
5.6. Controlo de Prazos de Validade	47
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	47
6.1. Aspetos éticos, deontológicos e técnicos.....	47
6.2. Farmacovigilância	48
6.3. Reencaminhamento de medicamentos fora de uso [11].....	49
7. Dispensa de medicamentos	49
7.1. Prescrições médicas	50
7.1.1. Receção, leitura e confirmação da sua validade	50
7.1.3. Verificação Farmacêutica (Após a dispensa)	52
7.2. Utilização do software informático na dispensa de prescrições	52
7.3. Regimes de participação	53
7.4. Dispensa de psicotrópicos/estupefacientes.....	54
7.5. Produtos ao abrigo de um protocolo [12]	55
7.6. Dispensa de genéricos [12]	55
7.7. Dispensa de medicamentos hospitalares	56
8. Automedicação	56
8.1. Distinção entre MSRM e MNSRM	57
8.2. Quadros sintomáticos que exigem cuidados médicos	57
8.3. Riscos de automedicação.....	58
8.4. Quadros que podem ser abordados por medidas não farmacológicas.....	58
8.5. Indicação farmacêutica de MNSRM	58
9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	59
9.1. Produtos dermocosméticos e de higiene.....	59
9.2. Produtos dietéticos para alimentação	60
9.3. Produtos dietéticos infantis.....	60
9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais	61
9.5. Medicamentos e produtos de uso veterinário	62
9.6. Dispositivos médicos	63
10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia.....	63
10.1. Serviços Farmacêuticos	63

10.2. Outros serviços disponibilizados.....	65
11. Preparação de Medicamentos	66
11.1. Cálculo do preço de medicamentos manipulados.....	67
11.2. Rotulagem e Enquadramento Legal	68
11.3. Atribuição do prazo de validade ao produto acabado	68
11.4. Especificações da água purificada para a preparação de manipulados	69
11.5. Bibliografia adequada e necessária para a preparação de manipulados.....	69
12. Contabilidade e Gestão	69
12.1. Caracterização, nos seus aspetos funcionais e legais, de documentos contabilísticos.....	70
12.2. Definição de conceitos.....	71
13. Outras atividades desenvolvidas	71
14. Conclusão.....	71
15. Referências Bibliográficas.....	73
Capítulo 3 – Estágio em Farmácia Hospitalar	76
1. Introdução.....	76
2. Gestão e Organização dos Serviços Farmacêuticos do CHUCB.....	77
2.1. Sistema de Aprovisionamento	77
2.2. Sistemas e Critérios de Aquisição de Medicamentos.....	80
2.2.1. Autorização de Utilização Excecional.....	80
2.3. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos	81
2.4. Condições Gerais de Armazenamento	82
2.5. Condições especiais de armazenamento	83
3. Distribuição	84
3.1. Distribuição Clássica	85
3.2. Distribuição por stocks nivelados	85
3.2.1. Distribuição por carregamento e troca de carros	86
3.2.2. Distribuição através do sistema semiautomático <i>Pyxis</i> TM	86
3.3. Distribuição Individual em Dose Unitária	88
3.4. Distribuição a Doentes em Ambulatório	91
3.5. Distribuição de Medicamentos em Circuitos Especiais de Dispensa	96
3.5.1. Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas.....	96
3.5.2. Medicamentos Hemoderivados.....	98
3.5.3. Dispensa da talidomida	100
3.6. Distribuição de Pedidos Urgentes por Sistema de Vácuo	101
4. Produção e Controlo: Farmacotecnia	101
4.1. Preparações estéreis	102
4.1.1. Reconstituição de fármacos citotóxicos.....	103

4.1.2. Preparação de Nutrição Parentérica	108
4.1.3. Preparações Extemporâneas Estéreis	109
4.1.4. Controlo microbiológico	110
4.2. Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis	111
4.3. Reembalagem	112
5. Informação e Atividades de Farmácia Clínica.....	114
5.1. Farmacovigilância.....	116
5.2. Acompanhamento da Visita Médica	116
5.3. Farmacocinética Clínica: Monitorização de Fármacos na Prática Clínica	117
6. Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos	118
7. Comissões Técnicas.....	119
8. Conclusão	120
9. Referências Bibliográficas	122
Anexos.....	126

Lista de Figuras

Figura 1: Transmissão de resistência a antibióticos.....	4
Figura 2: Formas gerais de resistência a antimicrobianos.....	5
Figura 3: As cinco classes de bombas de efluxo bacterianas.....	9
Figura 4. Estrutura do 5 α -colestano, sua numeração e configuração dos metilos angulares em C10, C13, da cadeia lateral em C17 e dos hidrogénios nas fusões dos anéis.....	12
Figura 5: Deflazacorte e o seu precursor sintético (PIED-1).....	13
Figura 6: Compostos analisados neste trabalho experimental.....	17
Figura 7: Determinação do efeito de esteroides da série pregnano na formação de biofilmes, na presença de ciprofloxacina.....	26

Lista de Tabelas

Tabela 1: Determinação da atividade antibacteriana de esteroides das séries pregnano e androstano.....22

Tabela 2: Determinação das CMIs de ciprofloxacina quando conjugada com os esteroides da série pregnano.....24

Tabela 3: Determinação das CMIs de ciprofloxacina quando conjugada com os esteroides da série androstano.....24

Lista de Acrónimos

ABC - Do inglês "ATP-Binding Cassete"

ADME - Assistência na Doença aos Militares do Exército

AIM - Autorização de introdução no mercado

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

ANF - Associação Nacional de Farmácias

AO - Assistentes Operacionais

ATP - Adenosina trifosfato, do inglês "Adenosine triphosphate"

AUE - Autorização de Utilização Especial

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BHI - Brain Heart Infusion

CA - Conselho de Administração

CAPS - Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde

CAUL- Certificado de Autorização de Utilização de Lote

CCF - Centro de Conferência de Faturas do Serviço Nacional de Saúde

CCI - Comissão de Controlo da Infecção

CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHUCB - Centro Hospitalar Universitário da Beira Interior

CMI - Concentração Mínima Inibitória

CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

CNPEM - Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos

CP – Ciprofloxacina

DCI - Denominação Comum Internacional

DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

DMSO - Dimetilsulfóxido

DO600nm - Densidade Ótica num comprimento de onda de 600 nm

EPI - Equipamento de Proteção Individualizada

FAP - Formulário de Autorização de Prescrição

FC - Farmácia Comunitária

FDS - Do inglês "Fast Dispensing System"

FEFO - Do inglês "First expire, First out"

FGP - Formulário Galénico Português

FIFO - Do inglês "First In, First Out"

FIT - Formulário de Início de Tratamento

FNM - Formulário Nacional de Medicamentos

GFT - Guia Farmacoterapêutico

HEPA - Do inglês "High-Efficiency Particulate Air"

IASFA - Instituto de Ação Social das Forças Armadas

IBE - Inibidor de Bombas de Efluxo

IMC - Índice de massa corporal

LASA - Do inglês "Look Alike, Sound Alike"

LPS - Lipopolissacárido

MATE - Do inglês "Multidrug And Toxin Extrusion"

MEP - Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

MFS - Do inglês "Major Facilitator Superfamily"

MHA - Mueller Hinton Agar

MHB - Mueller Hinton Broth

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva Farmacêutica

MRSA - *S. aureus* resistente a Meticilina, do inglês "Methicillin-resistant *S. aureus*"

MSAR - Máquina Semi-Automática de Reembalagem

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

NOC - Norma de Orientação Clínica

NP - Nutrição Parentérica

OMS - Organização Mundial de Saúde

OTC - Medicamento de Venda Livre, do inglês "Over The Counter"

PaβN - Fenilalanina-Arginina-Beta-Naftilamida, do inglês "Phenylalanine-Arginine Beta-Naphthylamide"

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAS - Pressão Arterial Sistólica

PBP - Proteínas Ligantes da Penicilina, do inglês "Penicillin Binding Protein"

PBS - Tampão Fosfato Salino, do inglês "Phosphate Buffered Saline"

PCR - Proteína C Reativa

PDA - Do inglês "Personal Digital Assistant"

PIED-1 - 16 α ,17 α -epoxi-11 β -hidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

PML - Plano de Manutenção e Limpeza

PPCIRA - Programa de Prevenção e Controle de Infecções e Resistências aos Antimicrobianos

PRM - Problema Relacionados com o Medicamento

PT - Prontuário Terapêutico

PUV - Produto de Uso Veterinário

PVF - Preço de Venda Final

PVP - Preço de Venda ao Público

RAM - Reação Adversa ao Medicamento

RCM - Resumo das Características do Medicamento

REA - Relação Estrutura-Atividade

RM - Reconciliação da Medicação

RND - Do inglês "Resistance-Nodulation-Division"

SAMS - Sindicato de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários

SC- Serviços Clínicos

SF - Serviços Farmacêuticos

SFH - Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SGICM - Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

SIE - Serviço de Instalações e Equipamento

SLH - Serviço de Logística Hospitalar

SMR - Do inglês "Small Multidrug Resistance"

SNF - Sistema Nacional de Farmacovigilância

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SPMS - Serviços Partilhados do Ministério da Saúde

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

TSDT - Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

UAVC - Unidade de Acidente Vasculares Cerebrais

UCAD - Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados

UCI - Unidade de Cuidados Intensivos

UFC - Unidades Formadoras de Colônias

UL-PPCIRA - Unidades Locais do Programa de Prevenção e Controle de Infecção e Resistência aos Antimicrobianos

VIH - Vírus de Imunodeficiência Humana

VISA - Do inglês "Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*"

VMER - Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Capítulo 1 – Avaliação da atividade antibacteriana de esteroides da série pregnano e androstano

1. Introdução

Durante os últimos 35 anos, têm emergido pelo menos 30 doenças infecciosas que ameaçam a saúde de milhões de pessoas pelo planeta. Um dos grandes desafios no combate a estas doenças é a ausência de um tratamento eficaz e/ou específico ou uma vacina adequada, limitando assim tanto a sua prevenção como controlo. [1] É importante recordar que nem sempre uma infeção leva ao desenvolvimento de doença. No entanto, esta doença normalmente desenvolve-se quando as células do nosso organismo são danificadas. As bactérias têm várias estratégias para o fazer e para reagir à resposta do hospedeiro, podendo: (i) multiplicar-se muito rapidamente e impedir o desenvolvimento normal das células do organismo, (ii) matar as células do hospedeiro, (iii) produzir toxinas, (iv) destruir a maquinaria metabólica das células do hospedeiro ou (v) precipitar reações imunológicas exacerbadas que por si só também são tóxicas. [2] Sendo assim, as doenças infecciosas são consideradas um dos maiores problemas de saúde pública enfrentados pela espécie humana ao longo da sua História. [3] Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), nos últimos anos, tem sido cada vez mais difícil tratar os casos de infeções, devido à rápida emergência de mecanismos de resistência a antimicrobianos. As resistências antimicrobianas ocorrem quando existem mudanças na resposta dos microrganismos aos fármacos (como antibacterianos, antifúngicos, antivirais, anti-helmínticos), como resultado, os medicamentos tornam-se ineficazes e as infeções persistem aumentando o risco de propagação. Assim, sem os antimicrobianos eficazes para o tratamento e prevenção, os procedimentos como os transplantes, quimioterapia, controlo da diabetes e as grandes cirurgias tornam-se de um risco muito elevado. [4]

Os antibióticos podem ser classificados segundo a forma como são obtidos: natural (por exemplo, a partir de determinados micro-organismos, como é o caso da penicilina), semissintética (como por exemplo a meticilina) ou totalmente sintéticos (agentes químicos obtidos através da síntese total, como as sulfonamidas). Notar que ainda podem ser classificados de acordo com a sua ação como agentes bacteriostáticos, que promovem uma estagnação ou um atraso no crescimento da população bacteriana, ou agentes bactericidas, que eliminam as bactérias. Quando se aborda o termo “antimicrobiano” este é muito mais

abrangente, pois reflete a capacidade de atuar contra todos os grupos de microrganismos (bactérias, vírus, parasitas e fungos), por sua vez o termo antibiótico refere-se apenas compostos que atuam sobre bactérias. [3]

Segundo a linha temporal do desenvolvimento de antibióticos, os grupos de antibióticos ainda hoje considerados mais relevantes da atualidade surgiram por volta dos anos 40 a 80 do século XX. O período posterior até aos dias de hoje caracteriza-se por um “vazio na descoberta de antibióticos”, em que nenhuma nova classe de antibióticos foi desenvolvida. [3] Como consequência, o aumento de resistências antimicrobianas e o escasso desenvolvimento de novos antimicrobianos faz com que as infecções causadas por microrganismos resistentes a múltiplos fármacos seja um problema de saúde global. [5]

A evolução das espécies permitiu, nos últimos milhões de anos de vida na Terra, que os microrganismos adquirissem mecanismos protetores contra as agressões externas vindas do meio ambiente, incluindo os antibióticos. Este processo seletivo pode surgir como a base do rápido desenvolvimento de resistências em bactérias e vírus.[3] No entanto, esta globalização da resistência bacteriana tem sido contida pela perda de aptidão (ou *fitness*) que, por exemplo, bactérias que contém genes de resistência a antimicrobianos possuem, sendo que normalmente estas serão menos aptas em comparação com as estirpes selvagens suscetíveis. [6, 7] O que é normalmente observado é que os genes que conferem resistências antibacterianas podem ter um “custo” no *fitness* dos hospedeiros como um crescimento mais lento na ausência do antibiótico. [6] Um dos exemplos mais concretos em que podemos associar o fenómeno de resistência ao seu *fitness* é *Mycobacterium tuberculosis*, para o qual se observa que as estirpes extensamente resistentes a fármacos antituberculosos (como a isoniazida e a rifampicina) estão pouco presentes nos doentes analisados. Por outro lado, as estirpes com uma resistência média são altamente transmissíveis e podem originar cadeias de contágio. [8] A longo prazo, mutações compensatórias podem diminuir este “custo”, e ajudar a explicar como estirpes resistentes podem manter-se estáveis mesmo em ambientes de baixa pressão seletiva, por exemplo na ausência de antibióticos. [7] As mutações compensatórias são diferentes para cada antibiótico, pois atenuam os efeitos negativos das funções específicas comprometidas pelas mutações de resistência, sendo geralmente mais comuns em estirpes com mutações de resistência que incorrem nos maiores custos de aptidão. [8]

No que diz respeito à eficácia do uso de antibióticos nos dias que correm, podem pôr-se em perspectiva dois pontos importantes. O primeiro é que mais tarde ou mais cedo, as bactérias irão desenvolver resistência às moléculas novas que forem desenvolvidas. Em segundo lugar, podemos reconhecer que existe uma diferença enorme entre o período de descoberta e desenvolvimento de novas moléculas em relação ao aparecimento e

disseminação de estirpes com genes que conferem resistência. Apesar da reconhecida necessidade de novos antimicrobianos na prática clínica, a indústria farmacêutica parece muito desencorajada a apostar neste campo, devido à falta de rentabilidade associada ao desenvolvimento de substâncias ativas com esta finalidade, dado que a investigação e introdução no mercado de novos compostos pode custar entre 800 a 900 milhões de dólares e cerca de 10 a 15 anos por cada composto. [9] Para além disso, os compostos com atividade antibacteriana apresentarão uma falta de eficácia dentro de um curto prazo após serem introduzidos na prática clínica, e são aplicados em terapêuticas desenhadas para utilização em curtos períodos. [3] Assim, as empresas enfrentam desafios financeiros e regulamentares, como resultado das resistências. A fim de tornar rentável a sua pesquisa, a indústria farmacêutica sentir-se-á mais encorajada a priorizar a sua atenção para doenças como a hipertensão, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crónica, hipercolesterolemia ou até mesmo o cancro. [3]

1.1. Resistências bacterianas aos antibióticos

Apesar das resistências a antimicrobianos serem consideradas um processo natural, a emergência que se verifica a nível de saúde pública deve-se primariamente ao uso excessivo de antibióticos. [10] No entanto, existem outros fatores associados à rápida disseminação de resistências, nomeadamente “fatores socioeconómicos” como inadequadas condições sanitárias e de higiene pública, falta de controlo de infeções e de microrganismos em hospitais e centros clínicos, acumulação de antibióticos no meio ambiente e o seu uso recorrente na indústria animal e alimentar. [11] Ao longo dos tempos, os antibióticos têm sido utilizados em quase todas as regiões do mundo, de modo a aumentar a produtividade e eficiência económica. De acordo com o *National Institute of Animal Health*, cerca de 104 a 110 milhões de cabeças de gado, 7,5 a 8,6 bilhões de frangos, 60 a 92 milhões de porcos e 275 a 292 milhões de perus são criados com vários tipos de antibióticos. Isto resulta num aumento de resíduos de antibióticos e de bactérias resistentes nos intestinos dos animais, os quais são excretados pelas fezes. [12] Num esforço para diminuir o uso de antibióticos e limitar o aparecimento de resistências antibacterianas, a União Europeia proíbe o uso de antibióticos como promotores de crescimento, como uso preventivo de doenças, e impõe restrições ao uso de antibióticos em animais na prevenção de disseminação de infeções. Portanto, as medidas tomadas pela UE nos seus regulamentos permitem um melhor controlo das doenças infecciosas, bem como limita o uso de certos antimicrobianos exclusivamente em humanos. [13]

Apesar do uso excessivo de antibióticos, sabe-se que as resistências podem ocorrer de forma natural. De facto, existem bactérias que podem conter genes de resistência a antibióticos que podem ainda nem ter sido aplicados na prática clínica [14]. Neste contexto, alguns estudos com bactérias recolhidas em amostras de *permafrost* demonstraram que estas tinham resistência sem terem sido expostas anteriormente aos antibióticos utilizados pelos humanos. [15] Este tipo de resistência pode classificar-se como natural, ou intrínseca. Existe ainda um segundo tipo de resistência que podemos denominar de adquirida. Assim, a resistência intrínseca dá-se quando bactérias são resistentes a certas classes de antibióticos, sendo que esta resistência é independente da exposição prévia a estes fármacos. [15] Por exemplo, as bactérias Gram-negativas são intrinsecamente menos permeáveis a certas classes de antibióticos do que bactérias Gram-positivas, devido à presença de uma membrana externa que possui lipopolissacáridos (LPS), os quais representam uma barreira. O facto de fármacos como a vancomicina (glicopéptido) serem ineficazes contra bactérias Gram-negativas é um exemplo clássico de proteção oferecida por esta membrana externa. [16] Por outro lado, as resistências adquiridas podem surgir mediante dois processos distintos: através de mutações, que podem depois ser transmitidas para a sua descendência através da transferência vertical; ou transferência horizontal de genes, que se pode dar por processos denominados de conjugação, transformação e transdução (Figura 1). [15] Na transformação, a bactéria recetora absorve o ADN do doador extracelular. Na transdução, o ADN do doador empacotado num bacteriófago infecta a bactéria recetora. Na conjugação, a bactéria doadora transmite o seu ADN através do contacto entre as células bacterianas. [17] Assim, estes processos permitem que bactérias que adquiriram resistências as possam transmitir para bactérias anteriormente suscetíveis.

Como as resistências antimicrobianas se transferem

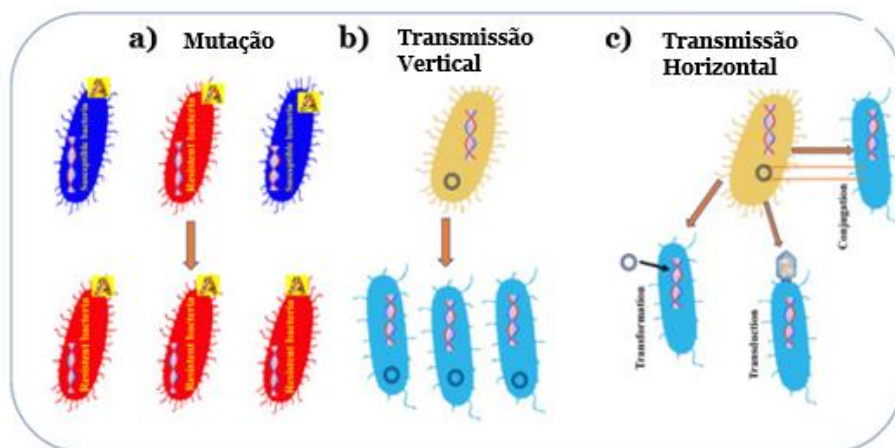


Figura 1: Transmissão de resistência a antibióticos. As resistências bacterianas a antibióticos podem ser adquiridas através de a) mutações espontâneas; b) transmissão vertical ou c) horizontal (por transformação, transdução e conjugação). Estas resistências podem ser intrínsecas. Adaptado de [17]

Como foi descrito, a aquisição de resistências antimicrobianas pode ocorrer através de uma conjugação de processos de aquisição de material genético. [18] Sendo assim, é necessário separar os antibióticos em vários grupos segundo os respetivos mecanismos de ação para entender que fatores podem estar envolvidos na resistência a estas moléculas. [16]

Os mecanismos de resistências a antimicrobianos podem ser divididos em quatro categorias diferentes, como descrito na Figura 2

- i) Limitação do influxo de fármaco;
- ii) Modificação do alvo terapêutico;
- iii) Inativação do fármaco;
- iv) Efluxo do fármaco. [16]

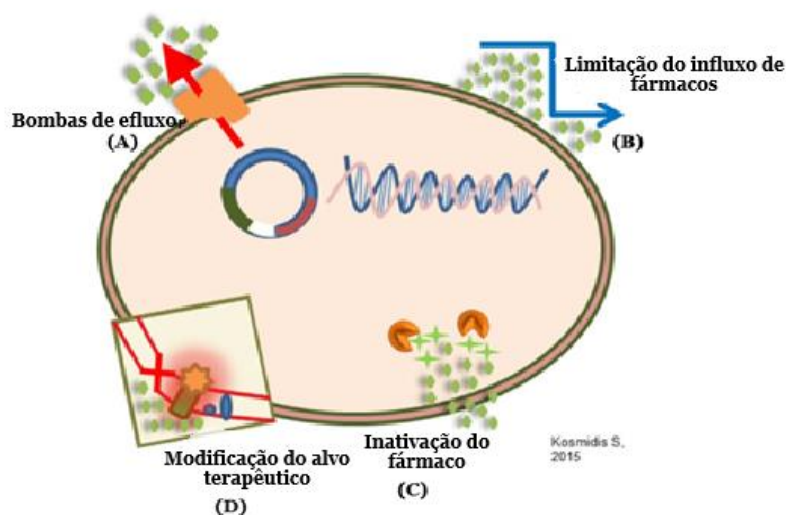


Figura 2: Formas gerais de resistência a antimicrobianos. A) Bombas de efluxo, B) Limitação do influxo de Fármacos, C) Inativação do Fármaco, D) Modificação do alvo terapêutico. Adaptado de [18]

i) Limitação do influxo de fármacos

A eficácia dos antibióticos depende da capacidade que possuem de entrar no espaço intracelular bacteriano, sendo que podem existir diversas formas de limitação de influxo dos fármacos. Esta forma de resistência aos antibióticos é observada com mais clareza em bactérias Gram-negativas, devido ao facto de possuírem um complexo envelope de dupla membrana. Neste envelope salienta-se o papel dos fosfolípidos e do LPS encontrado na membrana externa. Este LPS contém lípido A e ainda as cadeias do antigénio O, que

constituem uma barreira à passagem de moléculas anfífilas, incluindo compostos antibacterianos [19]. Esta membrana constitui uma barreira polar altamente carregada, que permite prevenir a penetração de antibióticos de grande tamanho e/ou lipofílicos para o espaço intracelular bacteriano. É importante lembrar que a resistência intrínseca de bactérias Gram-negativas a certos antibióticos também depende das características estruturais e funcionais inerentes às moléculas. [20]. No entanto, ainda é possível o acesso através de porinas, proteínas que criam pequenos canais na membrana externa que permitem o transporte passivo de substâncias hidrofílicas, podendo ser reguladas e, por sua vez, uma sub-expressão das mesmas levar a uma limitação de influxo e, assim, de resistência. [19, 21]

No caso das micobactérias, devido ao facto de possuírem uma parede celular rica em conteúdo lipídico (ácido micólico), a permeabilidade de fármacos lipofílicos, como a rifampicina e as quinolonas, é maior do que a dos fármacos hidrofílicos. [18]

No caso das bactérias Gram-positivas, que não possuem uma membrana externa que limite a penetração dos antibióticos, este tipo de resistência intrínseca não é tão predominante. No entanto, *Staphylococcus aureus*, uma espécie bacteriana Gram-positiva, tem vindo a desenvolver uma parede celular mais espessa que confere alguma resistência à vancomicina. Esta parede celular mais espessa faz com que este antibiótico não penetre tão facilmente no espaço intracelular. Este fenómeno confere uma resistência intermediária à vancomicina, sendo que estas estirpes são designadas por VISA (*Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus*) [18]

Outro fenómeno bastante observado na colonização bacteriana é a formação de biofilmes pelas comunidades bacterianas. Os biofilmes podem consistir num microrganismo predominante, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa* nos pulmões, ou numa associação de variados microrganismos. [18] Após adesão, as bactérias formam uma matriz extracelular protetora em situações como a exposição a concentrações subinibitórias de antibióticos, condições nutricionais e metabólicas adversas, ou a sinais derivados do hospedeiro. Este modo de crescimento, em muitos casos, oferece às células produtoras de biofilme uma proteção significativamente maior contra antibióticos e desinfetantes do que suas formas planctónicas por meio de uma variedade de mecanismos diferentes, como impermeabilidade da matriz do biofilme aos antibióticos, taxa de crescimento reduzida no núcleo dos biofilmes devido a gradientes de nutrientes e oxigénio. [22] Como a estrutura consistente dos biofilmes não permite uma fácil permeabilidade dos antibióticos é necessária uma concentração maior para que o efeito terapêutico seja atingido. Uma observação importante a ser feita é de que a transmissão horizontal de genes de resistência entre bactérias englobadas no biofilme é facilitada através da sua proximidade entre si. [18]

II) Modificação do alvo terapêutico

Na célula bacteriana existem vários locais que podem ser alvo de ação dos antibióticos. No entanto, muitos desses alvos também podem ser alterados pela bactéria para assegurar resistência a estes fármacos. Um exemplo é o mecanismo de resistência contra fármacos β -lactâmicos, especialmente observado em bactérias Gram-positivas onde pode ocorrer a alteração do tipo de PBP (*Penicillin Binding Protein*) que são transpeptidases que estão presentes na construção do peptidoglicano da parede celular bacteriana. [18] Um exemplo de alteração deste alvo terapêutico é a PBP2a que possui um domínio não ligante de penicilina no seu N-terminal. Esta extensão do N-terminal é característica a esta enzima. Este domínio permite que a PBP2a tenha uma afinidade significativamente menor de ligação com os fármacos β -lactâmicos do que as PBPs nativas, bem como uma menor capacidade de acilação, sendo assim, as PBP2a mantêm a sua atividade de síntese do peptidoglicano em concentrações inibitórias de β -lactâmicos em comparação com as restantes PBPs. [23]

Outro exemplo, são os antibióticos que visam a síntese de ácidos nucleicos, como é o caso das fluoroquinolonas. Neste caso, a resistência pode ocorrer por meio de modificações na DNA girase (bactérias Gram negativas - por exemplo, *gyrA*) ou topoisomerase IV (bactérias Gram positivas - por exemplo, *grlA*), causando alterações nestas estruturas que diminuem ou eliminam a capacidade do fármaco de se ligar a esses componentes. [24]

III) Inativação do fármaco

Uma das estratégias bacterianas mais eficazes para lidar com a presença de antibióticos é a produção de enzimas que modifiquem quimicamente o fármaco, principalmente por clivagem hidrolítica de uma parte da estrutura ou pela introdução de grupos químicos à estrutura. Estas modificações podem impedir o fármaco de se ligar ao alvo terapêutico e realizar a sua ação. [25]

No primeiro caso, a hidrólise do antibiótico é um tipo de resistência conhecido desde o uso dos primeiros antibióticos que apareceram. De facto, conhecem-se enzimas capazes de degradar várias classes de antibióticos, como β -lactâmicos e macrólidos. Ainda, por exemplo, existem subclasses de enzimas, como as β -lactamases, que conseguem degradar vários antibióticos dentro da mesma classe, por exemplo penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactâmicos. [26]

No segundo caso, a alteração da estrutura do antibiótico consiste na adição de grupos químicos em pontos vulneráveis da estrutura do fármaco, por ação de enzimas bacterianas. Este tipo de modificações pode ser considerado uma forma de resistência a antibióticos, pois a alteração estrutural introduzida limitará a ligação do antibiótico ao seu local de atividade, designadamente por uma incompatibilidade estérica. As enzimas que são responsáveis por este processo constituem uma larga e diversificada família de enzimas de resistência a antibióticos. A acetilação é reação mais comum, podendo ocorrer em aminoglicosídeos, cloranfenicol, estreptogramineas e fluoroquinolonas. A fosforilação e adenilação ocorrem principalmente nos aminoglicosídeos. [18]

IV) Efluxo do fármaco

As bombas de efluxo são transportadores de membrana que estão envolvidos na extrusão de moléculas a partir do espaço intracelular para o exterior da bactéria, sendo os antibióticos um dos tipos de substratos mais comuns destes sistemas. [27] Algumas destas bombas de efluxo são expressas constitutivamente, no entanto, a sua produção pode ser aumentada perante um estímulo ambiental ou na presença do respetivo substrato. [18] Como o transporte dos seus substratos é feito contra os gradientes de concentração, as bombas de efluxo são dependentes do uso de energia. De acordo com a forma como estas bombas de efluxo funcionam, podemos classificá-las em duas categorias, nomeadamente, as bombas de efluxo primárias em que a sua atividade depende da hidrólise de ATP, e as bombas de efluxo secundárias que retiram energia através de gradientes formados através do movimento de iões, como por exemplo o sódio. [27] Em alguns casos, estas proteínas reconhecem vários substratos, o que pode originar resistência, por exemplo, a múltiplos antibióticos. [18]

É importante notar que as superfamílias MATE, SMR, MFS e RND não obtêm a energia necessária para o seu funcionamento através da degradação do ATP, mas através de gradientes criados entre o espaço intracelular e o ambiente externo, exemplificado na Figura 3. [27] Todas as espécies de bactérias conseguem produzir mais do que uma superfamília de bombas de efluxo e/ou mais do que um tipo de bombas de efluxo da mesma família. Os vários substratos das mesmas podem variar entre e dentro das próprias superfamílias. [28]

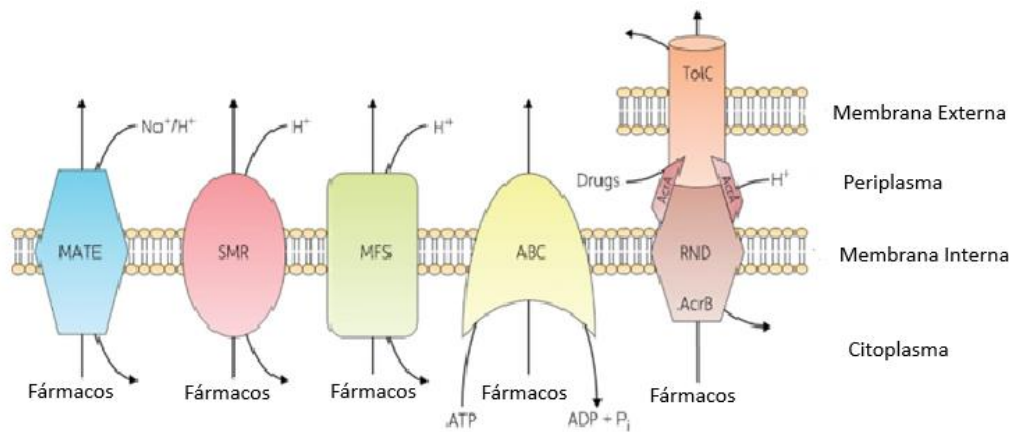


Figura 3: As cinco classes de bombas de efluxo bacterianas. (i) *Multidrug And Toxin Extrusion* (MATE); (ii) *Small Multidrug Resistance* (SMR); (iii) *Major Facilitator Superfamily* (MFS), (iv) *ATP-binding cassette* (ABC), (v) *Resistance-Nodulation-Division* (RND). Adaptado de [22]

Apesar das bombas de efluxo da superfamília RND apenas poderem ser encontradas nas bactérias Gram-negativas, as restantes superfamílias estão distribuídas e podem ser encontradas, quer em bactérias Gram-positivas, quer em Gram-negativas. Dependendo da classe a que pertencem, as bombas de efluxo são proteínas transportadoras de componente único ou sistemas de múltiplos componentes. Estes sistemas multicomponente podem conter não só um transportador de membrana interna, mas também uma proteína de membrana externa e uma proteína adaptadora periplasmática, como as bombas de efluxo RND. [29] Assim, as bombas de efluxo da superfamília RND, devido à sua composição tripartida, permitem o efluxo direto de vários fármacos do citoplasma ou do espaço periplasmático para o espaço extracelular. [29] Estes transportadores possuem uma variedade de substratos que permite a resistência a diversas classes de fármacos, como o ácido fusídico, alguns β -lactâmicos, e fluoroquinolonas. No entanto, esta superfamília de bombas de efluxo possui afinidade para outros substratos como biocidas, sais biliares e metais, e também fatores de virulência produzidos e excretados pelas bactérias. [30, 31]. Um exemplo destes transportadores é AcrAB-TolC em *Escherichia coli*, que possui afinidade para uma grande variedade de substratos catiónicos, aniônicos e anfotéricos. [32]. No que toca às bactérias Gram-positivas, as bombas de efluxo clinicamente significativas são membros da família MFS, por exemplo, NorA em *Staphylococcus aureus* e PmrA em *Streptococcus pneumoniae*. [29]

1.2. Inibidores de Bombas de Efluxo

Como referido anteriormente, as bactérias podem ser intrinsecamente resistentes a certos tipos de antibióticos como consequência de estruturas inerentes à bactéria, ou características funcionais como a expressão constitutiva de bombas de efluxo que estão codificadas em genes *house-keeping* dos seus genomas. [33] As bactérias usam as bombas de efluxo como mecanismo natural para expulsar compostos tóxicos para o meio ambiente, baixando as suas concentrações para sub-tóxicas no interior da célula bacteriana. [34] Sendo assim, as bombas de efluxo são elementos importantes na resistência a antibióticos, ao impedir a sua acumulação no espaço intracelular, podendo ser bons alvos para o combate à resistência a antibióticos. [35]

A ausência ou redução de efluxo pode ser conseguida através das seguintes formas:

- a) Inibição da expressão de genes que codificam as bombas de efluxo, ao interferir com a regulação dos mesmos;
- b) Redesenhar antibióticos, de forma que estes não sejam substratos reconhecíveis das bombas de efluxo;
- c) Inibição da conjugação das unidades funcionais que compõem as bombas de efluxo;
- d) Bloqueio da bomba de efluxo, fazendo com que o antibiótico não se ligue ao sítio ativo destas proteínas transportadoras;
- e) Disrupção dos mecanismos energéticos que mantêm as bombas de efluxo em atividade. [27]

Sendo assim, é importante entender os mecanismos que causam resistência mediada por bombas de efluxo, de forma a poder preveni-la. O uso de inibidores de bombas de efluxo (IBEs) como coadjuvantes em conjunto com antibióticos pode ter potencial a fim de aumentar o efeito destes em bactérias que expressam as bombas de efluxo. Além disso, esta terapia adjuvante pode ajudar a baixar a frequência de mutações seletivas e, assim, prevenir o desenvolvimento de resistências. [36]

Como entidades químicas que são, os IBEs devem obedecer a requisitos para que sejam bem-sucedidos terapêuticamente. Em primeiro lugar, os IBEs devem ser moléculas pequenas que não apresentem atividade antibacteriana. [27, 31] Em segundo lugar, os IBEs não devem exercer a sua ação em bombas de efluxo eucariotas. De facto, as bombas de efluxo em procariotas e eucariotas têm semelhanças estruturais e funcionais, portanto, a seletividade para procariotas pode ser um requisito difícil de concretizar. [31] Em terceiro lugar, os IBEs devem possuir propriedades farmacológicas ideais, i.e.: ausência de toxicidade, bom perfil farmacocinético e estabilidade no plasma. Por último, para um IBE

ter sucesso a nível comercial, a produção destas moléculas deve ser economicamente rentável. [27]

Apesar do uso de IBEs serem uma estratégia conhecida para combater a resistência mediada por sistemas de efluxo, nenhum destes compostos foi ainda aprovado em ensaios clínicos, devido à toxicidade ou más propriedades farmacológicas demonstradas. [31, 37, 38]. Um elevado número de IBEs tem sido estudado, incluindo compostos de origem natural e sintética, e também fármacos já previamente autorizados para uso clínico. [38] De facto, existem várias classes de IBEs de origem natural, como sejam alcalóides (ex.: reserpina) [39], flavonóides (ex.: baicaleína) [27] e polifenóis (ex.: galhato de epicatequina) [38], de origem sintética, tais como compostos peptidomiméticos (ex.: PAβN) [27; 38], derivados da quinolina, da arilpiperidina e da arilpiperazina [40], e outros, nomeadamente, EA-371α e EA-371d, obtidos pela primeira vez no extrato da fermentação realizada por *Streptomyces spp.* [41]

1.3. Esteroides como candidatos a moléculas com atividade antibacteriana

Nas últimas décadas, a modificação estrutural de esteroides tem sido alvo de um grande foco de atenção por parte dos investigadores. Isto deve-se ao facto destes compostos geralmente serem menos tóxicos, menos suscetível à resistência de múltiplos fármacos e terem uma maior biodisponibilidade devido à maior facilidade com que atravessam as paredes celulares. [42, 43, 44] A maioria dos esteroides presentes em produtos farmacêuticos é de origem semissintética, sendo estes compostos geralmente preparados pela ligação/modificação de uma funcionalidade na estrutura central tetracíclica do esteroide. [42] Os esteroides são produtos naturais que partilham um esqueleto de 17 átomos de carbono formado por 4 anéis fundidos: 3 de ciclohexano (anéis A, B e C) e 1 de ciclopentano (anel D). Estes compostos variam em termos de grupos funcionais, a sua posição e configuração. [45] Neste contexto, definiram-se séries de esteroides, em função dos substituintes em C10, C13 (geralmente, em ambos existe um metilo) e principalmente em C17, existindo variadas cadeias ligadas a este carbono. Ao nível da configuração, os substituintes acima do plano (definido pelos metilos existentes em C10 e C13) dos 4 anéis fundidos têm estereoquímica *beta* (β) e quando abaixo do mesmo diz-se que têm configuração *alfa* (α). [46] Na Figura 4 está representado o esqueleto esteroide base da série colestano, contendo a numeração e a estereoquímica dos principais substituintes do mesmo.

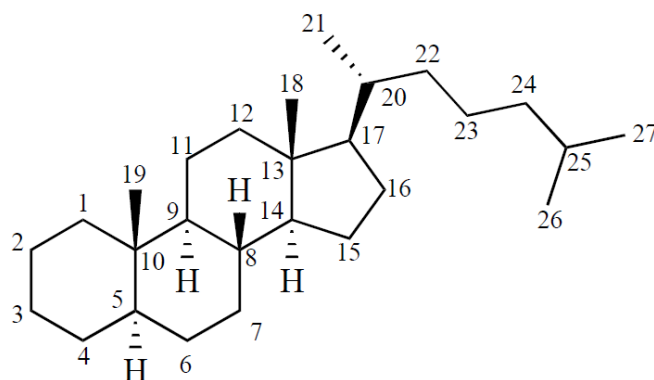


Figura 4. Estrutura do 5 α -colestano, sua numeração e configuração dos metilos angulares em C10, C13, da cadeia lateral em C17 e dos hidrogénios nas fusões dos anéis.

Normalmente, os esteroides são lipofílicos, sendo capazes de interagir com recetores nucleares bem como com proteínas membranares. [45] Alguns derivados esteroides como os esteroides catiónicos [47] ou esteroides com poliaminas demonstraram atividade antibacteriana. [48]

Apesar de várias modificações estruturais, como a acilação, heterociclização, entre outras, terem sido muito exploradas ao longo dos anos [49, 50], pouco tem sido feito para uma análise da atividade biológica dos derivados de chalconas à base de esteroides, o qual foi um dos focos do presente trabalho. [51]

As chalconas (ou 1,3-diaril-2-propen-1-onas) são moléculas pertencentes à classe dos flavonoides. Estes formam um dos maiores grupos de compostos naturais bioativos, ocorrendo na natureza como metabolitos secundários de plantas e estão presentes abundantemente no reino vegetal, especialmente em frutas e vegetais. [52] A estrutura química das chalconas consiste em dois anéis aromáticos ligados por um sistema carbonilo α,β -insaturado. [53] As chalconas e os seus análogos estruturais podem ser naturais ou sintéticos, e são conhecidos por ter uma variedade de atividades terapêuticas e farmacológicas. [54]. Além da sua bioatividade, as chalconas também são consideradas precursores químicos de outros flavonoides, bem como são o ponto de partida para a formação de heterociclos de importância farmacêutica. [53] A atenção que tem atraído por parte dos investigadores no presente século, justifica-se também pela sua estrutura química simples, facilidade de síntese, elevado número de átomos de hidrogénio que podem ser substituídos de forma a possibilitar a formação de um grande número de derivados diferentes. [55] Além disso, estudos sugerem que a natureza dos substituintes e a sua posição espacial relativa desempenham um papel vital para a atividade biológica que estes derivados desempenham. [42] De facto, derivados de chalconas têm demonstrado uma

variedade de atividades terapêuticas distintas, tais como: antioxidante [42, 55, 56] antimicrobiana [42; 56], anti-cancerígena [42, 43, 55, 56], anti-malária [43, 44, 55], anti-inflamatória [43; 56] e anti-VIH. [43,55]

A junção de dois ou mais esqueletos estruturais pode levar à criação de um número enorme de novos tipos de compostos com diversas novas estruturas. Além disso, a expectativa subjacente da combinação estrutural de duas ou mais substâncias ativas numa só molécula é que possa modular a atividade para as características desejadas, ou ainda, levar a compostos com novos tipos de propriedades biológicas. [43, 57] Neste âmbito, é de referir que alguns chalconil esteroides e análogos já foram previamente descritos como antimicrobianos.[42,45] Assim, no presente projeto, pretendeu-se explorar novos chalconil esteroides, em que se variou o esqueleto-base esteroide e a posição do grupo chalconilo, que ainda não foram estudados como antimicrobianos.

Com a evolução do trabalho experimental e tendo em conta os resultados que se foram observando, decidiu-se explorar outros esteroides modificados como antibacterianos. Neste contexto, foi considerado um estudo prévio que indicou que alguns precursores da síntese de deflazacorte, um corticóide usado na clínica para o tratamento de condições inflamatórias, demonstraram atividade antibacteriana. [58] Um dos precursores com um papel de maior destaque no referido estudo, é o 16 α ,17 α -epoxi-11 β -hidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (PIED-1) (Figura 5). De facto, demonstrou-se que o PIED-1 tem atividade antibacteriana cumulativa quando combinado com antibióticos, como a gentamicina ou a oxacilina, em estirpes de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Para além deste efeito antibacteriano, observou-se que este composto originou uma inibição da expressão de genes de vários fatores de virulência, como os genes que codificam a *alfa*- e *beta*-hemolisina, leucotoxinas E-D e a enterotoxina estafilocócica A. [58]

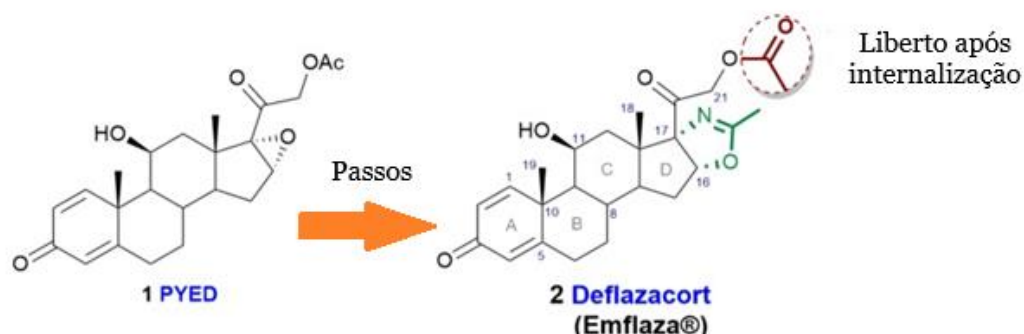


Figura 5: Deflazacorte e o seu precursor sintético (PIED-1). Retirado de [58]

Por conseguinte, considerando que no grupo de investigação havia esteroides com alguma semelhança estrutural com o PIED-1, nomeadamente contendo o grupo 16 α ,17 α -epóxido, considerou-se interessante a avaliação da sua atividade antibacteriana em estirpes de *S. aureus* e *E. coli*. É de referir que os testes de eficácia ao PIED-1 demonstraram uma boa atividade na inibição do crescimento de *S. aureus* e atividade fraca a moderada no crescimento de *E. coli*. [58]

Finalmente, no presente estudo, foi ainda considerado um esteroide ligado ao grupo indol, tendo em conta que o anel indol é considerado um farmacóforo relevante no contexto de acção antibacteriana [59, 60] e que também já existem esteroides contendo este heterociclo na sua estrutura com acção antibacteriana, designadamente contra *S. aureus* [61].

2. Objetivos

A atividade antibacteriana de esteroides pode ser importante para que espécies com resistências conhecidas a outros antibióticos possam voltar a ser suscetíveis a certas medidas terapêuticas, evitando assim o uso das últimas linhas de antibioterapia. Neste contexto, a inibição das bombas de efluxo pode ter um papel fulcral para que as espécies com resistência conhecida a antibióticos possam voltar a ser suscetíveis. De facto, um dos mecanismos mais importantes nas resistências bacterianas a antibióticos é o efluxo destes agentes para o espaço extracelular. Assim, diversos estudos têm vindo a focar-se na procura de IBEs da NorA de *S. aureus* e na AcrAB-TolC de *E. coli*, sendo considerados pontos importantes na resistência a antibióticos destas espécies, nomeadamente a fluoroquinolonas.

Na literatura existem alguns estudos que referem a atividade antibacteriana de esteroides condensados com chalconas [42, 43, 44, 55] ou semelhantes ao PIED-1 [56, 58]. Sendo assim, o presente trabalho de investigação teve como objetivo geral esclarecer se o grupo de esteroides já referidos possui atividade antibacteriana ou IBE.

Para concretizar este objetivo geral foram definidos objetivos específicos:

- a) Avaliar a atividade antibacteriana dos esteroides das séries pregnano e androstano
- b) Avaliar o efeito modulatórios dos esteroides das séries pregnano e androstano na resistência a fluoroquinolonas
- c) Avaliar o efeito anti-biofilme dos esteróides das séries pregnano e androstano com potencial antibacteriano

3. Materiais e Métodos

3.1. Estirpes usadas no estudo

Para este trabalho de investigação foram utilizadas quatro estirpes bacterianas, sendo duas de *S. aureus* e as restantes de *E. coli*. As estirpes de *S. aureus* foram a SA1199B (NorA ++) que possui resistência à ciprofloxacina pela sobreexpressão do sistema de efluxo NorA e a estirpe nativa correspondente, SA1199. As estirpes de *S. aureus* foram gentilmente cedidas pela Professora Doutora Lorena Tuchscher de Hauschopp do Instituto de Microbiologia Médica do Hospital Universitário de Jena, Alemanha. Por outro lado, foram utilizadas as estirpes de *E. coli*, nomeadamente, a estirpe 3AG100 que possui resistência à ciprofloxacina pela sobreexpressão do sistema de efluxo AcrAB-TolC. Esta estirpe foi gentilmente cedida pelo Professor Doutor Winfried V. Kern do Hospital Universitário de Freiburg, Alemanha. Em relação à estirpe nativa de *E. coli*, a estirpe AG100, foi utilizada a descrita no artigo [62]

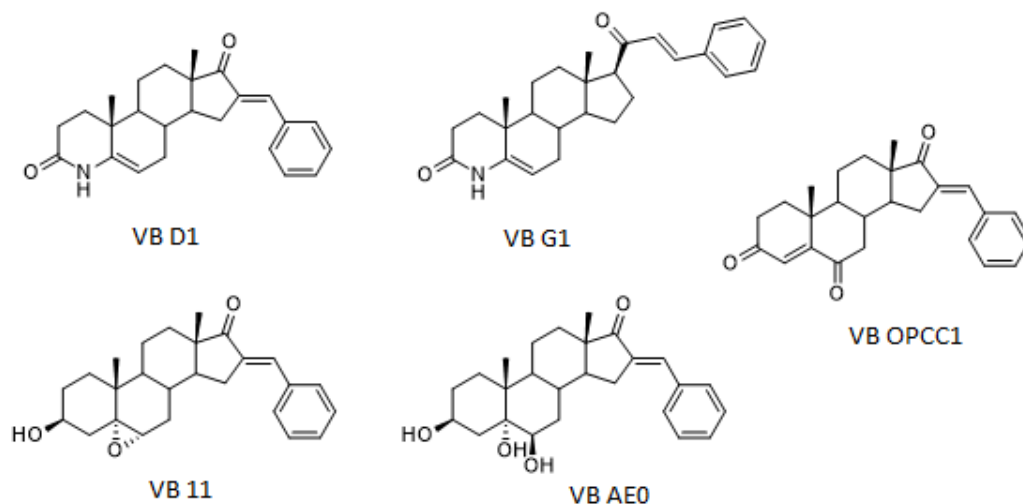
3.2. Armazenamento e conservação das estirpes

As estirpes utilizadas foram preservadas em tubos criogénicos contendo Brain Heart Infusion (BHI), com 20% (v/v) de glicerol a uma temperatura de -80°C. Anteriormente à utilização das estirpes para a realização dos ensaios, as estirpes foram descongeladas e inoculadas em placas de meio sólido de Mueller Hinton Agar (MHA) (VWR Chemicals, Estados Unidos) e incubadas durante 24 horas a uma temperatura de 37°C em condições de aerobiose. Após a incubação, de modo a preservar as estirpes, as placas foram guardadas a 4°C, durante um período máximo de duas semanas.

3.3. Compostos em estudo

Durante o trabalho foi utilizado um agente antimicrobiano, a ciprofloxacina (Fluka, Estados Unidos). Os esteroides das séries pregnano e androstano empregues no trabalho experimental (Figura 5) foram sintetizados anteriormente pela equipa laboratorial do professor Samuel Silvestre. A primeira série de compostos foi sintetizada segundo [63] e [64], enquanto que a segunda série de compostos foi sintetizada conforme detalhado em [65].

Arilidenoesteroides das séries androstano (VB D1, VB OPCC1, VB 11, VB AEO) e pregnano (VB G1) em estudo



Esteroides oxidados da série pregnano em estudo

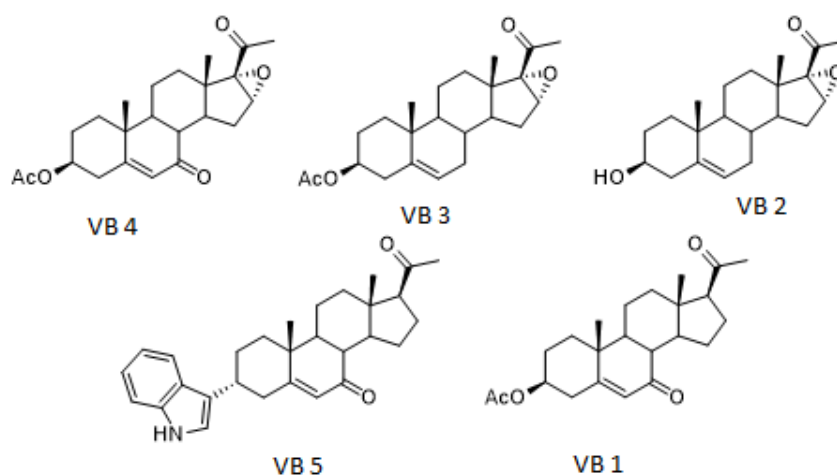


Figura 6: Compostos analisados neste trabalho experimental. Primeira série de compostos: 16*E*-(fenilmetilideno) -5α,6α-epoxi-3β-hidroxiandrostan-17-ona (VB11), 16*E*-(fenilmetilideno)-3β,5α,6β-trihidroxiandrostan-17-ona (VB AEO), 16*E*-(fenilmetilideno)-4-azandrostan-5-eno-3,17-diona (VB D1), 21*E*-(fenilmetilideno)-4-azapregn-5-eno-3,20-diona (VB G1), 16*E*-(fenilmetilideno)-androst-4-eno-3,6,17-triona (VB OPCC1). Segunda série de compostos: Acetato de 7-oxopregnenolona (VB 1), 16α,17α-epoxipregnenolona (VB 2), Acetato de 16α,17α-epoxipregnenolona (VB 3), Acetato de 16α,17α-epoxi-7-oxopregnenolona (VB 4), 3α-(indol-3-ilo) -pregn-5-eno-7,20-diona (VB 5)

Os compostos em estudo foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO), na concentração de 10 mM. A ciprofloxacina na concentração de 30,18 mM, antibiótico usado, foi dissolvido em água ultrapura estéril basificada com hidróxido de sódio (NaOH).

3.4. Análise da suscetibilidade das estirpes de *S. aureus* e *E. coli* aos esteroides em estudo

A fim de avaliar a atividade antimicrobiana de um composto, é necessário determinar a sua concentração mínima inibitória (CMI). A CMI é definida como a menor concentração de um agente antimicrobiano que inibe visivelmente o crescimento de microrganismos após um período de incubação. A determinação deste parâmetro é considerada fundamental na determinação de suscetibilidade dos microrganismos a novos compostos antimicrobianos em estudo. [66]

Neste trabalho foi determinada a CMI dos derivados de esteroides testados e da ciprofloxacina para as estirpes de *S. aureus* e de *E. coli* mutadas e para as nativas, através do método de microdiluição em placas de 96 poços, de acordo com o descrito na norma CLSI, 2023. [67] Neste sentido, numa placa foram feitas diluições sucessivas entre os poços num fator de 2 para cada um dos compostos em estudo, em meio Mueller Hinton Broth (MHB) (VWR Chemicals, Estados Unidos), num volume de 50 µL.

Para a preparação das suspensões bacterianas, as estirpes foram inoculadas em meio MHA e incubadas a 37 °C durante cerca de 24 horas. A partir desta cultura, foi realizada uma suspensão das bactérias, para cada estirpe, em solução salina de cloreto de sódio (NaCl) a 0,85% (m/V) ajustando a turbidez das suspensões para aproximadamente 0,5 unidades MacFarland, o que corresponde a cerca de $1,5 \times 10^8$ (unidades formadoras de colónias (UFC)/mL. Posteriormente, 50 µL foram adicionados a cada poço, obtendo-se um volume final de 100 µL, e uma concentração celular final de aproximadamente 5×10^5 UFC/mL. O intervalo de concentração dos compostos em estudo foi ajustado de acordo com a suscetibilidade demonstrada a cada um pelas diferentes estirpes. [68]

Como controlo de crescimento foram usados poços com 50 µL de meio MHB e 50 µL de inóculo. Como controlo de esterilidade utilizaram-se poços com 100 µL de meio de cultura. [68] Após a realização das diluições e a adição do inóculo, as placas foram incubadas durante 18 a 20 horas a 37 °C. [69] A CMI foi determinada por observação a olho nu da turbidez dos poços e posteriormente seguido por uma verificação através da determinação da densidade ótica a um comprimento de onda de 600 nm. (DO_{600nm}),

recorrendo a um leitor de microplacas. Os ensaios foram realizados em duplicado, sendo executados pelo menos três ensaios independentes.

3.5. Avaliação do efeito modulatório dos esteroides em estudo na suscetibilidade à ciprofloxacina

Para avaliar a capacidade dos esteroides em estudo em modular a suscetibilidade de *S. aureus* e *E. coli* à ciprofloxacina, procedeu-se à determinação da CMI do antibiótico em estudo na presença de concentrações sub-inibitórias dos esteroides das séries pregnano e androstano ($\frac{1}{4} \times \text{CMI}$). Considera-se um ensaio modulatório positivo quando ocorre a diminuição do valor base da CMI do antibiótico a ser estudado.

Assim, numa microplaca de 96 poços, para um volume final de 100 μL , foram executadas diluições sucessivas de 1:2 de ciprofloxacina em meio MHB, num volume de 25 μL , sendo posteriormente adicionado 25 μL dos compostos em estudo em concentrações sub-inibitórias (concentração final $\frac{1}{4} \times \text{CMI}$) e 50 μL de inóculo, preparado de acordo com o procedimento em 3.4..

Como controlo negativo, utilizaram-se poços apenas contendo o meio de cultura MHB, e poços com meio de cultura e inóculo constituem o controlo positivo deste ensaio experimental. Seguidamente, os resultados foram registados após uma incubação da placa de 96 poços a 37 °C durante 24 horas. Foi considerada a CMI, a concentração mais baixa de ciprofloxacina, que na presença de um dos compostos, inibiu visualmente o crescimento bacteriano. Os ensaios foram realizados em duplicado, sendo executados pelo menos três ensaios independentes.

3.6. Determinação do efeito dos esteroides em estudo na formação de biofilmes

O efeito do potencial inibitório da formação de biofilmes foi estudado com o fármaco em combinação na formação de biofilmes adaptado do procedimento descrito em [70].

Para a formação de biofilmes, a cultura bacteriana *overnight* da estirpe SA1199B em meio *Tryptic Soy Broth* (TSB) suplementado com 2% de glucose, foi ajustada para uma densidade ótica de 0,03 a 570nm e, seguidamente, a cultura foi diluída em 1:200. As microplacas de poliestireno usadas para os ensaios inibitórios foram preparadas para que

cada poço tivesse um volume final de 200 μL . Assim, adicionou-se um total de 100 μL das soluções dos esteroides em estudo e de ciprofloxacina, preparadas de forma que nos poços da microplaca ficasse uma concentração de 200 μM e de $\frac{1}{4}\times\text{CMI}$, respetivamente. A suspensão bacteriana preparada e diluída, foi adicionada aos poços (100 μL por poço) e as placas incubadas durante 24 h a 37 $^{\circ}\text{C}$. Após incubação, os poços foram lavados três vezes com 200 μL de PBS estéril. Efetuou-se de seguida uma fixação do biofilme através da adição de uma solução de metanol durante 15 minutos. Seguidamente, a placa foi seca em posição invertida à temperatura ambiente. Os poços secos foram corados com violeta de cristal a 0,5% (m/V) por 10 minutos. Depois do processo de coloração, os poços foram enxaguados abundantemente com água destilada por 3 vezes. Para quantificar a formação de biofilmes, adicionou-se 200 μL de uma solução de ácido acético a 30% (V/V) aos poços, e procedeu-se a uma leitura da absorvância a 595nm num leitor de microplacas. Foi realizado um controlo de solvente contendo DMSO, e um controlo de antibiótico, neste caso ciprofloxacina, de forma que a concentração no poço fosse igual a $\frac{1}{4}\times\text{CMI}$. Os ensaios efetuados foram independentes entre si. Os dados recolhidos foram tratados num gráfico e calculadas as médias de absorvância e os respetivos desvios padrão.

4. Resultados e Discussão

O aumento de resistência a diferentes classes de antibióticos tem sido observado nos últimos anos em várias espécies bacterianas, sendo que *S. aureus* e *E. coli* não são exceção. Neste sentido, o estudo de potenciais mecanismos de resistência, incluindo a extrusão de antibióticos para o meio extracelular por meio de bombas de efluxo é fundamental. [71] Numa tentativa de encontrar uma solução para reverter ou diminuir o problema, a análise de compostos que possuam atividade antibacteriana ou de inibir os mecanismos de resistência pode ser uma abordagem útil. Assim, este trabalho focou-se em duas séries de esteroides diferentes. A primeira série de compostos baseia-se no conhecimento científico atual acerca das propriedades antibacterianas das chalconas e dos seus derivados. Ao condensar este tipo de estrutura com um esqueleto base esteroide, foi possível desenvolver compostos com atividade antibacteriana promissora, verificando-se também um potencial para inibir a capacidade de efluxo quer em bactérias Gram-positivas, quer em Gram-negativas. [42, 43, 44, 55] A segunda série de esteroides foi selecionada tendo em conta a semelhança estrutural com um composto que demonstrou atividade antibacteriana, o PIED-1. De facto, este intermediário da síntese de deflazacorte demonstrou atividade antibacteriana e uma baixa citotoxicidade, o que faz dele um potencial candidato a uso terapêutico. Para além disso, o PIED-1 demonstrou potenciar atividade de antibióticos e de diminuir a produção de biofilme na espécie *S. aureus*. [58] Este segundo grupo de compostos também incluiu um indolil esteroide.

Assim sendo, procedeu-se ao estudo destes compostos em relação à sua atividade antibacteriana, na modulação de resistência às fluoroquinolonas por *S. aureus* e *E. coli*, com foco especial sobre os sistemas de efluxo NorA e AcrAB-TolC, respetivamente. Foram estudados também acerca da sua atividade na formação de biofilmes

4.1. Análise da suscetibilidade das estirpes de *S. aureus* e *E. coli* aos esteroides em estudo

Com o intuito de realizar uma avaliação da atividade antimicrobiana dos compostos em estudo e da ciprofloxacina, efetuou-se a técnica da microdiluição para determinação de CIMs. As vantagens do procedimento de microdiluição incluem a reprodutibilidade, bem como a economia dos reagentes devido à miniaturização do teste. [6].

Uma vez observados os resultados (Tabela 1) é importante notar que não foi possível determinar a CMI dos esteroides em estudo, sendo que os mesmos não apresentaram atividade para nenhuma das estirpes em estudo nas condições testadas. Esta ausência de atividade bacteriana, aliada ao potencial demonstrado na literatura [27] aponta estes compostos como potenciais candidatos a serem utilizados como inibidores de bombas de efluxo bacterianas.

Apesar dos dados não permitirem a determinação de um valor exato de CMI para os esteroides estudados, perante os resultados, não se pode afirmar que estas moléculas não têm atividade antibacteriana a uma concentração acima da testada. No entanto, estudos de citotoxicidade previamente elaborados sugeriram que a concentração máxima estudada (200 μM) tem a capacidade de provocar efeitos adversos no organismo humano. [72] Justifica-se, por isto, o emprego de uma concentração máxima de 200 μM no ensaio realizado neste trabalho experimental, mesmo que a sua utilização possa trazer desvantagens no possível tratamento com estas moléculas.

Tabela 1: Determinação da atividade antibacteriana de esteroides das séries pregnano e androstano

Estirpes bacterianas	CMI (μM)											
	CIP	VB 11	VB AEO	VB D1	VB G1	VB OPCC1	VB 1	VB 2	VB 3	VB 4	VB 5	
SA1199 (nativa)	0,195	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
SA1199B (norA++)	12,5	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
AG100 (nativa)	0,0488	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
3AG100 (AcrAB-TolC++)	0,781	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200

CIP - ciprofloxacina

Tomando em consideração a literatura disponível, podemos interpretar os resultados deste trabalho experimental em duas partes distintas. No que diz respeito à primeira série de compostos, os derivados de chalconas, existe literatura disponível que comprova as propriedades antibacterianas dos derivados de chalconas com estruturas semelhantes aos compostos presentes neste trabalho experimental. [42, 43, 44, 56] No entanto, as metodologias utilizadas para determinar este tipo de propriedades diferem das

técnicas apresentadas neste trabalho experimental, sendo vulgarmente utilizado o método de determinação de atividade antibacteriana através da medição de halos de inibição de crescimento. [43, 44, 56] Outro dos motivos que poderá explicar a divergência entre os resultados pode ser a utilização de espécies bacterianas diferentes deste trabalho experimental como por exemplo de *Streptococcus epidermidis* [42, 44] e *Pseudomonas aeruginosa* [42, 44, 56]. Outro dos fatores a ter em conta, tal como se pode constatar pela análise da literatura, é o facto dos esteroides em estudo neste trabalho experimental não serem estruturalmente idênticos aos apresentados por outros trabalhos experimentais anteriores. De facto, sabe-se que a posição e o tipo de substituintes presentes nos derivados de chalconas acabam por influenciar a sua atividade antibacteriana. [43]

Os resultados para a segunda série de compostos parecem estar de acordo com o que havia sido demonstrado para alguns derivados do PIED-1, uma vez que a estrutura dos esteroides da segunda série de compostos não possui todas as características necessárias para apresentar uma atividade antibacteriana, por exemplo, a ausência do grupo hidroxilo na posição C11. [73] O PIED-1 e alguns derivados demonstraram uma fraca ou nula atividade antibacteriana em *Stenotrophomonas maltiphilia* (*S. maltiphilia*) quando comparado com cotrimoxazole. [74]

4.2. Avaliação do efeito modulatório dos esteroides em estudo

Após a determinação da CMI de cada composto, procedeu-se à avaliação do efeito modulatório dos esteroides na resistência de *S. aureus* às fluoroquinolonas, através da determinação da CMI do antibiótico, na presença e ausência de concentrações sub-inibitórias dos esteroides em estudo ($\frac{1}{4} \times$ CMI). É importante notar que é recomendado o uso de concentrações sub-inibitórias, para evitar possíveis resultados falso-positivos. [75]

Como resultado, segundo as tabelas 2 e 3, verificou-se que, na presença de VB11, VBG1, VB D1 e VB OPCC1 ocorreu uma redução da CMI da ciprofloxacina de 12,5 para 6,25 μ M (redução para metade) em *S. aureus* SA1199B. O facto desta estirpe sobreexpressar a proteína de efluxo NorA e os compostos apresentarem alguma influência na modulação do efeito do antibiótico, sugere que os esteroides VB 11, VB D1, VB G1 e VB OPCC1 podem inibir este sistema de efluxo. De um modo geral, não se registaram alterações da CMI da ciprofloxacina nas restantes estirpes testadas. Considerando que a ciprofloxacina é um substrato conhecido dos sistemas de efluxo NorA e AcrAB-TolC, podemos inferir que maioria dos esteroides presentes no estudo pode ter pouca atividade ou uma ausência total desta sobre os sistemas de efluxo sobreexpressos.

Deste modo, constatou-se que alguns esteroides da primeira série de compostos modulam a resistência bacteriana à ciprofloxacina, provavelmente por inibição do sistema de efluxo NorA, sendo que a aplicação destas moléculas poderá aumentar a concentração intracelular do antibiótico, aumentando a sua eficácia.

Tabela 2: Determinação das CMI's de ciprofloxacina quando conjugada com os esteroides da série pregnano

Estirpes bacterianas	CMI da Ciprofloxacina (μM)				
	+VB 11	+VB AEO	+VB D1	+VB G1	+VB OPCC1
SA1199 (nativa)	0,391	0,195	0,195	0,391	0,195
SA1199B (norA++)	6,25	12,5	6,25	6,25	6,25
AG100 (nativa)	0,0488	0,0488	0,0488	0,0488	0,0488
3AG100 (AcrAB-TolC++)	0,781	0,781	0,781	0,781	0,781

Tabela 3: Determinação das CMI's de ciprofloxacina quando conjugada com os esteroides da série androstano

Estirpes bacterianas	CMI da Ciprofloxacina (μM)				
	+VB 1	+VB 2	+VB 3	+VB 4	+VB 5
SA1199 (nativa)	0,195	0,391	0,195	0,391	0,391
SA1199B (norA++)	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
AG100 (nativa)	0,0488	0,0488	0,0488	0,0488	0,0488
3AG100 (AcrAB-TolC++)	0,781	0,781	0,781	0,781	0,781

Os resultados constatados para a primeira série de compostos são apoiados por literatura científica que afirma que os derivados de chalconas possuem uma atividade inibitória das bombas de efluxo. No entanto, a atividade inibitória de cada composto varia conforme o tipo de substituinte e a sua respectiva posição na estrutura de base esteroide. [44,

76], pelo que seria interessante testar análogos destes compostos com modificações no sistema de tipo chalconilo.

Para a segunda série de compostos, os resultados demonstram que estes compostos não atuam de forma a modular a atividade da ciprofloxacina em nenhuma das estirpes estudadas neste trabalho experimental. Assim, podemos dizer que não potenciam a ação da ciprofloxacina ao diminuir o efluxo do antibiótico. No entanto, verifica-se que o PIED-1 aumenta a atividade de antibióticos como gentamicina e oxacilina contra *S. aureus*, e gentamicina e amicacina contra *S. maltophilia*, ao diminuir as suas respectivas CMIs. [58,74] Portanto, é importante notar que a gentamicina e a amicacina (aminoglicosídeos) e a oxacilina (beta-lactâmico) são antibióticos de classes diferentes da ciprofloxacina (fluoroquinolona). Ou seja, os antibióticos anteriormente testados em combinação com PIED-1 são alvo de processos de resistência bacteriana diferentes da extrusão de fluoroquinolonas efetuada pelas bombas de efluxo NorA e AcrAB-TolC.

4.3. Análise do efeito dos esteroides em estudo na formação de biofilmes

No sentido de avaliar o potencial dos compostos em que se verificou uma modulação do efeito da ciprofloxacina na estirpe SA1199B (NorA++), analisou-se a capacidade que estas moléculas têm para interferir com a formação de biofilmes. Segundo a literatura, sabe-se que a formação de biofilmes tem um papel importante em infeções causadas por *S. aureus* [77]. Sabe-se também que a expressão de bombas de efluxo desempenha um papel importante na formação de biofilmes. [78] Assim, a utilização de IBEs em combinação com ciprofloxacina pode aumentar a eficácia do fármaco, ao prevenir a formação de biofilmes nas estirpes de *S. aureus*, presumivelmente por inibição das bombas de efluxo. [79] Presume-se que IBEs podem desempenhar atividade inibitória na formação de biofilmes. [80]

Sendo assim, foi avaliada a potencial inibição da formação de biofilmes por ciprofloxacina (3,12 μM) ou ciprofloxacina combinada com os compostos selecionados (200 μM).

Determinação do efeito de esteroides da série pregnano na formação de biofilmes, na presença de ciprofloxacina

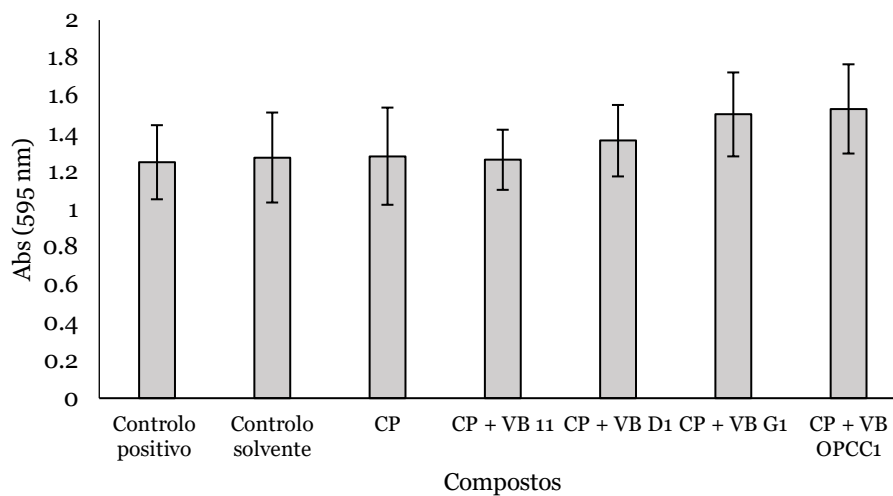


Figura 7: Determinação do efeito de esteroides da série pregnano na formação de biofilmes, na presença de ciprofloxacina.

De acordo com os resultados, os derivados esteroides (VB D1, VB G1 e VB OPCC1) testados não influenciaram de forma significativa ($p > 0,05$) a formação de biofilmes na presença de ciprofloxacina na estirpe SA1199B. De uma forma geral, os compostos analisados neste ensaio, apesar de apresentarem um efeito modulatório da ciprofloxacina, não alteram a formação de biofilmes.

5. Conclusões e perspectivas futuras

S. aureus e *E. coli* são bactérias que colonizam o ser humano e fazem parte da sua flora saprófita. No entanto, ultimamente, as infecções resistentes a antibióticos causadas por estes microrganismos têm aumentado a um ritmo preocupante. A maior parte das causas destas infecções estão relacionadas com o meio comunitário, ou hospitalar, devido à sua capacidade de colonização e crescimento, presença de fatores de virulência decisivos para a instalação de um processo infeccioso e o desenvolvimento de resistências a múltiplos fármacos através de vários mecanismos. Tendo em conta a importância que estes microrganismos têm no dia-a-dia da prática clínica em conjunto com o peso que têm na saúde populacional geral, o objetivo do trabalho foi esclarecer a potencial atividade antibacteriana para um conjunto de esteroides das séries pregnano e androstano que ainda não tinham sido estudados neste âmbito.

Pela análise da suscetibilidade das espécies em estudo aos compostos presentes no trabalho experimental, verificou-se que não existe uma atividade antibacteriana dos mesmos para uma concentração igual ou inferior a 200 µM. Ao avaliar o efeito modulatório dos esteroides em estudo na resistência das estirpes em estudo às fluoroquinolonas, alguns resultados sugeriram que quatro dos chalconil esteroides modulam a resistência à ciprofloxacina, possivelmente através do condicionamento do funcionamento do sistema de efluxo NorA. Sendo assim, foi analisado o potencial inibitório na formação de biofilmes da estirpe *S. aureus* SA1199B para os compostos promissores. A partir desses resultados obtidos pudemos concluir que os derivados esteroides testados não possuem uma atividade inibitória da formação de biofilmes quando conjugados com ciprofloxacina.

Em termos conclusivos, este trabalho permitiu demonstrar que derivados esteroides estruturalmente semelhantes podem variar a sua atividade conforme a posição e o tipo de substituintes incluídos na molécula, condicionando as interações que efetuam com os seus alvos terapêuticos. Em relação aos ensaios de modulação de ação da ciprofloxacina, os resultados observados demonstraram que a presença de alguns dos compostos da série androstano em estudo, nomeadamente VB 11, VB AEO, VB D1, VB OPCC1 podem diminuir em duas vezes a concentração mínima inibitória da ciprofloxacina para a estirpe de *S. aureus* que sobreexpressa o sistema de efluxo NorA, a SA1199B, esta diminuição é manifestamente baixa para o que seria desejável. Em relação aos esteroides das séries pregnano e androstano analisados, demonstrou-se que não existe benefício em usá-los em associação com a ciprofloxacina para o tratamento de infecções causadas por *S. aureus* e *E. coli*. No entanto, e tendo em conta os aspetos de relação estrutura-atividade conhecidos, não será que excluir que este grupo de compostos poderá apresentar atividade

antibacteriana contra outras espécies bacterianas ou outros microrganismos, ou mesmo serem adjuvantes da atividade de outras classes de antibióticos. Sendo assim, alguns estudos serão necessários para aprofundar alguns aspetos:

- Avaliar a atividade dos esteroides das séries pregnano e androstano em outras espécies bacterianas clinicamente significativas;
- Perceber o mecanismo pelo qual se dão as interações entre os esteroides analisados e os componentes bacterianos e qual o seu impacto no tratamento das respetivas infeções;
- Avaliar de que forma estes compostos podem influenciar outros mecanismos de resistência a antibióticos.

Como perspetiva futura, também terão de se considerar outras modificações estruturais no esqueleto esteroide, designadamente explorando diferentes substituintes (ex: halogénios ou oximas) no sistema chalconilo, ou até a introdução de outros grupos funcionais associados a ação antibacteriana como por exemplo derivados pirazole [55] ou furano. [44]

6. Referências Bibliográficas

- [1] Mukherjee S. Emerging Infectious Diseases: Epidemiological Perspective. Indian Journal of Dermatology. 2017 Sep-Oct;62(5):459-467.
- [2] Drexler M.; Institute of Medicine (US). What You Need to Know About Infectious Disease. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010.
- [3] Ferri M., Ranucci E., Romagnoli P., Giaccone V. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2017 Sep 2;57(13):2857-2876.
- [4] Antimicrobial Resistance / PAHO. Pan American Health Organization/ World Health Organization: <https://www.paho.org/en/topics/antimicrobial-resistance> (Acedido a 26 de setembro de 2023).
- [5] Christaki E., Marcou M., Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. Journal of Molecular Evolution 2020 Jan;88(1):26-40.
- [6] Botelho, J., Grosso, F., & Peixe, L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* – mechanisms, epidemiology and evolution. Drug Resistance Updates, 2019;44:100640.
- [7] Woodford, N., & Ellington, M. J. The emergence of antibiotic resistance by mutation. Clinical Microbiology and Infection, 2007;13(1), 5–18.
- [8] Alame Emane, A. K., Guo, X., Takiff, H. E., & Liu, S. Drug resistance, fitness and compensatory mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis, 129, 102091. 2021
- [9] Monnet, D. L. Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry. International Journal of Risk and Safety in Medicine. 2005; 17:133–145.
- [10] Coculescu B.-I. Antimicrobial resistance induced by genetic changes. Journal of Medicine and Life. 2009;2:114–123.
- [11] Collignon P., Beggs J.J. Socioeconomic Enablers for Contagion: Factors Impelling the Antimicrobial Resistance Epidemic. Antibiotics. 2019;8:86.
- [12] Jian Z., Zeng L., Xu T., Sun S., Yan S., Yang L., Huang Y., Jia J., Dou T. Antibiotic resistance genes in bacteria: Occurrence, spread, and control. Journal of Basic Microbiology 2021 Dec;61(12):1049-1070.

- [13] Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho de 11 de dezembro de 2018 relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE
- [14] Perry J.A., Wright G.D. The antibiotic resistance "mobilome": searching for the link between environment and clinic. *Frontiers in Microbiology*. 2013 May 30;4:138.
- [15] D'Costa V.M., King C.E., Kalan L., Morar M., Sung W.W., Schwarz C., Froese D., Zazula G., Calmels F., Debruyne R., Golding G.B., Poinar H.N., Wright G.D. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011 Aug 31;477(7365):457-61.
- [16] Uddin T.M., Chakraborty A.J., Khusro A., Zidan B.R.M., Mitra S., Emran T.B., Dhama K., Ripon M.K.H., Gajdács M., Sahibzada M.U.K., Hossain M.J., Koirala N. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of Infection and Public Health*. 2021 Dec;14(12):1750-1766.
- [17] Mancuso G., Midiri A., Gerace E., Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens*. 2021 Oct 12;10(10):1310.
- [18] Reygaert W.C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*. 2018 Jun 26;4(3):482-501.
- [19] Masi, M., Winterhalter, M., & Pagès, J.-M. Outer Membrane Porins. *Bacterial Cell Walls and Membranes*, 2019;79–123.
- [20] Liu Y., Li R., Xiao X., Wang Z. Antibiotic adjuvants: an alternative approach to overcome multi-drug resistant Gram-negative bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*. 2019 May;45(3):301-314.
- [21] Zhou G., Wang Q., Wang Y., Wen X., Peng H., Peng R., Shi Q., Xie X., Li L. Outer Membrane Porins Contribute to Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Microorganisms*. 2023 Jun 28;11(7):1690.
- [22] Alav I., Sutton J.M., Rahman K.M. Role of bacterial efflux pumps in biofilm formation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018 Aug 1;73(8):2003-2020.
- [23] Schwendener S, Perreten V. The *bla* and *mec* families of β -lactam resistance genes in the genera *Macrococcus*, *Mammaliicoccus* and *Staphylococcus*: an in-depth analysis with emphasis on *Macrococcus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022 Jun 29;77(7):1796-1827.
- [24] Redgrave L.S., Sutton S.B., Webber M.A., Piddock L.J. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends in Microbiology*. 2014 Aug;22(8):438-45.

- [25] Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*. 2016 Apr;4(2): 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
- [26] Darby E.M., Trampari E., Siasat P., Gaya M.S., Alav I., Webber M.A., Blair J.M.A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nature Reviews Microbiology*. 2023 May;21(5):280-295.
- [27] Sharma A., Gupta V.K., Pathania R. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. *Indian Journal of Medical Research*. 2019 Feb;149(2):129-145.
- [28] Aslam B., Wang W., Arshad M.I., Khurshid M., Muzammil S., Rasool M.H., Nisar M.A., Alvi R.F., Aslam M.A., Qamar M.U., et al. Antibiotic resistance: A rundown of a global crisis. *Infection and Drug Resistance*. 2018; 11:1645–1658.
- [29] Sun J., Deng Z., Yan A. Bacterial multidrug efflux pumps: mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014 Oct 17;453(2):254-67.
- [30] Zwama M., Nishino K. Ever-Adapting RND Efflux Pumps in Gram-Negative Multidrug-Resistant Pathogens: A Race against Time. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jun 25;10(7):774.
- [31] Alenazy R. Drug Efflux Pump Inhibitors: A Promising Approach to Counter Multidrug Resistance in Gram-Negative Pathogens by Targeting AcrB Protein from AcrAB-TolC Multidrug Efflux Pump from *Escherichia coli*. *Biology (Basel)*. 2022 Sep 8;11(9):1328.
- [32] Lawrence, R. C., Subramaniapillai, S. G., Ulaganathan, V., & Nagarajan, S. Tackling drug resistance with efflux pump inhibitors: from bacteria to cancerous cells. *Critical Reviews in Microbiology*, 2019;1–20.
- [33] Lamut A., Peterlin Mašič L., Kikelj D., Tomašič T. Efflux pump inhibitors of clinically relevant multidrug resistant bacteria. *Medical Research Reviews*. 2019 Nov;39(6):2460-2504.
- [34] Dashtbani-Roozbehani A., Brown M.H. Efflux Pump Mediated Antimicrobial Resistance by Staphylococci in Health-Related Environments: Challenges and the Quest for Inhibition. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Dec 7;10(12):1502.
- [35] Rindi L. Efflux Pump Inhibitors Against Nontuberculous Mycobacteria. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jun 12;21(12):4191.
- [36] Rodrigues L., Cravo P., Viveiros M. Efflux pump inhibitors as a promising adjunct therapy against drug resistant tuberculosis: a new strategy to revisit mycobacterial targets

and repurpose old drugs. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2020 Aug;18(8):741-757.

[37] Seukey A.J., Kuete V., Nahar L., Sarker S.D., Guo M. Plant-derived secondary metabolites as the main source of efflux pump inhibitors and methods for identification. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020 Aug;10(4):277-290.

[38] Laws M., Shaaban A., Rahman K.M. Antibiotic resistance breakers: current approaches and future directions. *FEMS Microbiology Letters Rev*. 2019 Sep 1;43(5):490-516.

[39] Garvey M.I., Piddock L.J. The efflux pump inhibitor reserpine selects multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains that overexpress the ABC transporters PataA and PatB. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008 May;52(5):1677-85.

[40] Thorarensen A., Presley-Bodnar A.L., Marotti K.R., Boyle T.P., Heckaman C.L., Bohanon M.J., Tomich P.K., Zurenko G.E., Sweeney M.T., Yagi B.H. 3-Arylpiperidines as potentiators of existing antibacterial agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2001 Jul 23;11(14):1903-6.

[41] Lee M.D., Galazzo J.L., Staley A.L., Lee J.C., Warren M.S., Fuernkranz H., Chamberland S., Lomovskaya O., Miller G.H. Microbial fermentation-derived inhibitors of efflux-pump-mediated drug resistance. *Farmaco*. 2001 Jan-Feb;56(1-2):81-5.

[42] Lone I.H., Khan K.Z., Fozdar B.I., Hussain F. Synthesis antimicrobial and antioxidant studies of new oximes of steroidal chalcones. *Steroids*. 2013 Sep;78(9):945-50.

[43] Kakati D., Sarma R.K., Saikia R., Barua N.C., Sarma J.C. Rapid microwave assisted synthesis and antimicrobial bioevaluation of novel steroidal chalcones. *Steroids*. 2013 Mar;78(3):321-6.

[44] Banday A.H., Iqbal Zargar M., Ganaie B.A. Synthesis and antimicrobial studies of chalconyl pregnenolones. *Steroids*. 2011 Nov;76(12):1358-62.

[45] Brito V., Alves G., Almeida P., Silvestre S. Highlights on Steroidal Arylidene Derivatives as a Source of Pharmacologically Active Compounds: A Review. *Molecules*. 2021 Apr 2;26(7):2032

[46] D., L. *Steroids: A Brief History*. Em L. D., *Steroid Chemistry at a Glance* (pp. 10-18). John Wiley & Sons, Lta. 2010

[47] Savage P.B., Li C., Taotafa U., Ding B., Guan Q. Antibacterial properties of cationic steroid antibiotics. *FEMS Microbiology Letters*. 2002 Nov 19;217(1):1-7.

- [48] Kazakova O., Giniyatullina G., Babkov D., Wimmer Z. From Marine Metabolites to the Drugs of the Future: Squalamine, Trodusquemine, Their Steroid and Triterpene Analogues. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan 19;23(3):1075.
- [49] Monier M., El-Mekabaty A., Abdel-Latif D., Dođru Mert B., Elattar K.M. Heterocyclic steroids: Efficient routes for annulation of pentacyclic steroidal pyrimidines. *Steroids*. 2020 Feb;154:108548.
- [50] Sharma K., Kumar H., Priyanka. Formation of nitrogen-containing six-membered heterocycles on steroidal ring system: A review. *Steroids*. 2023 Mar;191:109171.
- [51] Ibrahim-Ouali M., Dumur F. Steroidal chalcones and derivatives: A review. *ARKIVOC Online Journal of Organic Chemistry*, 2021, 2021(9), 10.24820/ark.5550190.p011.614.
- [52] Jasim H.A., Nahar L., Jasim M.A., Moore S.A., Ritchie K.J., Sarker S.D. Chalcones: Synthetic Chemistry Follows Where Nature Leads. *Biomolecules*. 2021 Aug 13;11(8):1203.
- [53] Irfan R., Mousavi S., Alazmi M., Saleem R.S.Z. A Comprehensive Review of Aminochalcones. *Molecules*. 2020 Nov 17;25(22):5381.
- [54] Rudrapal M., Khan J., Dukhyil A.A.B., Alarousy R.M.I.I., Attah E.I., Sharma T., Khairnar S.J., Bendale A.R. Chalcone Scaffolds, Bioprecursors of Flavonoids: Chemistry, Bioactivities, and Pharmacokinetics. *Molecules*. 2021 Nov 26;26(23):7177.
- [55] Xu M., Wu P., Shen F., Ji J., Rakesh K.P. Chalcone derivatives and their antibacterial activities: Current development. *Bioorganic Chemistry*. 2019 Oct;91:103133.
- [56] Karangiya, K., & Upadhyay, J. SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL SCREENING OF NEW PYRAZOLINES DERIVED FROM CHALCONES OF VANILLIN ANALOG. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2016; 8(2), 98-102.
- [57] Lungu I.A., Moldovan O.L., Biriş V., Rusu A. Fluoroquinolones Hybrid Molecules as Promising Antibacterial Agents in the Fight against Antibacterial Resistance. *Pharmaceutics*. 2022 Aug 22;14(8):1749.
- [58] Vollaro A., Esposito A., Antonaki E., Iula V.D., D'Alonzo D., Guaragna A., De Gregorio E. Steroid Derivatives as Potential Antimicrobial Agents Against *Staphylococcus aureus* Planktonic Cells. *Microorganisms*. 2020 Mar 25;8(4):468.
- [59] Liu Y., Cui Y., Lu L., Gong Y., Han W., Piao G. Natural indole-containing alkaloids and their antibacterial activities. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*. 2020 Oct;353(10):e2000120.

- [60] Kaur J., Utreja D., Ekta, Jain N., Sharma S. Recent Developments in the Synthesis and Antimicrobial Activity of Indole and its Derivatives. *Current Organic Synthesis*. 2019;16(1):17-37.
- [61] Lenin, H.H., Lauro, F.V., Marcela, R.N. et al. Design and synthesis of an indol derivative as antibacterial agent against *Staphylococcus aureus*. *Journal of Biological Chemistry*, 2017;10, 159–177.
- [62] George A.M, Levy S.B. Amplifiable resistance to tetracycline, chloramphenicol, and other antibiotics in *Escherichia coli*: involvement of a non-plasmid-determined efflux of tetracycline. *Journal of Bacteriology*. 1983 Aug;155(2):531-40.
- [63] Brito, V. S. Development of novel 4-azasteroid derivates as potential 5^a – redutase inhibitors Synthesis, biological and computational evaluation; Dissertação para a obtenção do grau de mestre em química medicinal na Universidade da Beira Interior. 2016
- [64] Brito V., Alves G., Almeida P., Silvestre S. Highlights on Steroidal Arylidene Derivatives as a Source of Pharmacologically Active Compounds: A Review. *Molecules*. 2021 Apr 2;26(7):2032.
- [65] Ferreira, O. d. Estudos de funcionalização oxidativa e por adição de Michael de esteroides pregnanos e sua aplicação no desenvolvimento de potenciais fármacos quimioterápicos; Dissertação para a obtenção do grau de mestre em química medicinal na Universidade da Beira Interior. 2017.
- [66] Andrews J.M. Determination of minimum inhibitory concentrations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001 Jul;48 Suppl 1:5-16.
- [67] CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 33rd ed. CLSI supplement M100-Ed33. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA. 2023.
- [68] Kalia N.P., Mahajan P., Mehra R., Nargotra A., Sharma J.P., Koul S., Khan I.A. Capsaicin, a novel inhibitor of the NorA efflux pump, reduces the intracellular invasion of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012 Oct;67(10):2401-8.
- [69] Andrews J.M. Determination of minimum inhibitory concentrations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001 Jul;48 Suppl 1:5-16.
- [70] Singh S., Kalia N.P., Joshi P., Kumar A., Sharma P.R., Kumar A., Bharate S.B., Khan I.A. Boeravinone B, A Novel Dual Inhibitor of NorA Bacterial Efflux Pump of *Staphylococcus aureus* and Human P-Glycoprotein, Reduces the Biofilm Formation and Intracellular Invasion of Bacteria. *Frontiers in Microbiology*. 2017 Oct 4;8:1868.

- [71] Dos Santos J.F.S., Tintino S.R., da Silva A.R.P., Dos S Barbosa C.R., Scherf J.R., de S Silveira Z., de Freitas T.S., de Lacerda Neto L.J., Barros L.M., de A Menezes I.R., Coutinho H.D.M., Siqueira-Júnior J.P., Cunha F.A.B. Enhancement of the antibiotic activity by quercetin against *Staphylococcus aureus* efflux pumps. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. 2021 Apr;53(2):157-167.
- [72] Shargel L., Yu A.B.C. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 7th edition, 2016, *Clinical Pharmacokinetics*, 6th edition, 2017, John E. Murphy, ASHP publications
- [73] Jorgensen J.H., Ferraro M.J.. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Dec 1;49(11):1749-55.
- [74] Esposito A., Vollaro A., Esposito E.P., D'Alonzo D., Guaragna A., Zarrilli R., De Gregorio E. Antibacterial and Antivirulence Activity of Glucocorticoid PYED-1 against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Mar 2;9(3):105.
- [75] Stavri M., Piddock L.J., Gibbons S. Bacterial efflux pump inhibitors from natural sources. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007 Jun;59(6):1247-60.
- [76] Alves Borges Leal A.L., Teixeira da Silva P., Nunes da Rocha M., Marinho E.M., Marinho E.S., Marinho M.M., Bandeira P.N., Sampaio Nogueira C.E., Barreto H.M., Rodrigues Teixeira A.M., Silva Dos Santos H. Potentiating activity of Norfloxacin by synthetic chalcones against NorA overproducing *Staphylococcus aureus*. *Microbial Pathogenesis*. 2021 Jun;155:104894.
- [77] Cheung G.Y.C., Bae J.S., Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):547-569.
- [78] Hajiagha M.N., Kafil H.S. Efflux pumps and microbial biofilm formation. *Infection, Genetics and Evolution*. 2023 Aug;112:105459.
- [79] Kvist M., Hancock V., Klemm P. Inactivation of efflux pumps abolishes bacterial biofilm formation. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008 Dec;74(23):7376-82.
- [80] Reza A., Sutton J.M., Rahman K.M. Effectiveness of Efflux Pump Inhibitors as Biofilm Disruptors and Resistance Breakers in Gram-Negative (ESKAPEE) Bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2019 Nov 19;8(4):229.

Capítulo 2 – Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária (FC) é a face mais visível da profissão. É o primeiro local em que o utente busca ajuda em questões de saúde. Este facto confirma a importância do setor com relevância estratégica no sistema de saúde, com integração e articulação na rede de cuidados de saúde primários. [1]

O farmacêutico comunitário na Saúde Pública tem vindo a revelar-se importante nas últimas duas décadas. O farmacêutico comunitário tem uma posição privilegiada para poder contribuir em áreas como gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de um estilo de vida saudável. Os utentes reconhecem-lhe proximidade, disponibilidade, confiança e acima de tudo, dedicação e competência profissional. [1]

Este relatório descreve as principais atividades desenvolvidas durante o período do meu estágio curricular em FC, bem como as competências que adquiri. O estágio realizou-se na Farmácia Modelar, no Teixoso, entre 6 de fevereiro e 30 de junho de 2023, sob orientação e supervisão do Dr. João Paiva, diretor técnico.

2. Organização da Farmácia Modelar

2.1. Recursos Humanos

A equipa da Farmácia Modelar é constituída pelos seguintes 6 elementos:

- Dr. João Paiva – Diretor Técnico
- Dr^a. Diana Lopes – Farmacêutica Substituta
- Dr^a. Tânia Correia – Farmacêutica
- José Paiva – Sócio-Gerente, Técnico de Farmácia
- Cristina Paiva – Técnica de Farmácia
- Sara Santos – Técnica Auxiliar de Farmácia

Todos os elementos do quadro de pessoal possuem um cartão de identificação com o seu nome e respetivo título profissional.

De acordo com o artigo 21.º do Decreto-lei n.º307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Alterado pelo/a Artigo 2.º do/a Decreto-Lei n.º 171/2012 - Diário da República n.º 148/2012, o diretor técnico assume a responsabilidade por todo e qualquer ato farmacêutico praticado na FC, certificar-se que são prestados os devidos esclarecimentos aos utentes sobre o medicamento e a sua correta utilização, promover o uso racional do medicamento, assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos, e zelar para que o pessoal da farmácia mantenha o asseio e higiene em permanência. É também um dever do diretor técnico fazer cumprir os diplomas legais que legislam a atividade farmacêutica. [2]

Quanto aos farmacêuticos que auxiliam o diretor técnico no correto funcionamento da farmácia, estes asseguram a saúde e o bem-estar dos utentes proporcionando serviços de elevada qualidade, eficácia e segurança. A promoção do uso racional do medicamento, o contacto com outros profissionais de saúde e centros de informação, controlo de estupefacientes e psicotrópicos e a formação dos colaboradores são responsabilidades do farmacêutico comunitário. O farmacêutico deve respeitar sempre o código deontológico no exercício da sua profissão. [3]

Quanto aos técnicos de farmácia, eles partilham algumas funções com os farmacêuticos, nomeadamente, a receção de encomendas, armazenamento/reposição de medicamentos e outros produtos de saúde, controlo de stocks e prazos de validade, assim como na medição de parâmetros bioquímicos. Em relação ao atendimento ao público, os técnicos de farmácia podem fazê-lo, mas fazem-no sempre sob a supervisão de um farmacêutico.

2.2. Instalações e equipamentos

Segundo a Deliberação n.º 1502/2014 de 3 de julho, as farmácias devem ter uma área total mínima de 95m² e apresentar separadamente, as divisões obrigatórias (sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado). Durante o período de estágio verifiquei que a Farmácia Modelar cumpre os requisitos supracitados e tem uma divisão facultativa que é o gabinete de direção técnica. [4]

2.3. Elementos interiores e exteriores da Farmácia

A Farmácia Modelar localiza-se na Rua João de Deus, na Vila de Teixoso, no concelho da Covilhã. É maioritariamente frequentada por idosos e operários das antigas fábricas de lanifícios da cidade. Encontra-se a nível da rua, sem qualquer obstáculo, o que facilita o acesso aos utentes com mobilidade reduzida. A farmácia é identificada do exterior através dum letreiro com o nome da farmácia e uma cruz verde que se encontra iluminada. Além destes elementos, existe ainda uma placa exterior com o nome da farmácia, do diretor técnico, o número de registo de inscrição na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) e o número do alvará. Existem outras informações visíveis no exterior do estabelecimento que são consideradas relevantes como o horário de funcionamento da farmácia, o regime de disponibilidade e a indicação das farmácias de serviço disponíveis no concelho da Covilhã. A fachada, limpa e bem conservada, da farmácia é constituída por duas montras de vidro. [5]

Em relação ao interior da farmácia, observa-se um ambiente calmo, devidamente iluminado e ventilado, o que facilita a comunicação com os utentes. Todas as superfícies são lisas e laváveis. É possível verificar a presença de uma placa com o nome do diretor técnico, bem como a sinalética de que é proibido fumar ou ter animais dentro das instalações, a disponibilidade de livro de reclamações e os regimes de participação aplicáveis. É possível observar os serviços farmacêuticos que a farmácia presta, em conjunto com os seus respetivos preços. Para garantir as condições de segurança de todos existem sistemas de segurança, como câmaras de videovigilância, e dois extintores de incêndio em locais acessíveis, um de pó químico e outro de gás carbónico. [3]

Apesar de não ser mais obrigatório o uso de máscara no interior da farmácia, ainda existem vários pontos nas instalações que possibilitam a disponibilização de solução antisséptica alcoólica, para a desinfeção das mãos, quer dos utentes quer dos colaboradores da farmácia.

2.4. Equipamentos Gerais e Específicos

A Farmácia Modelar tem equipamento operacional, realizando periodicamente a manutenção e calibração do mesmo, para averiguar o cumprimento de critérios de aceitação estabelecidos. [3]

No que diz respeito a equipamentos gerais, a farmácia possui quatro balcões de atendimento, armários, bancos e material informático.

Relativamente a equipamentos específicos, destaca-se a câmara de refrigeração para o armazenamento de fármacos termolábeis, material de laboratório obrigatório, termohigrómetros, e aparelhos de medição de parâmetros bioquímicos, antropométricos e pressão arterial. A farmácia dispõe ainda de farmacopeia, formulários e documentação com as normas e legislação em vigor. [3]

2.5. Recursos Informáticos

A equipa da Farmácia Modelar tem à sua disposição cinco computadores, sendo que um deles se localiza na zona de receção de encomendas e os restantes na sala de atendimento ao público. Todos os computadores estão conectados a um sistema de leitura ótica e impressoras.

O *software* que a farmácia utiliza para o seu serviço é o Sifarma®. A *Glintt*®, a empresa criadora do mesmo encontra-se em permanente disponibilidade de para o esclarecimento de dúvidas ou para a resolução de problemas técnicos. [6] Atualmente, o Sifarma® tem duas versões: Sifarma e o Sifarma 2000. No entanto, nem todos os módulos do Sifarma® 2000 foram transportados para a versão mais recente, portanto os dois são usados em articulação. As encomendas e os atendimentos são realizados praticamente na totalidade, no Sifarma.MA ou no módulo encomendas. Algumas tarefas de *backoffice* ainda têm de ser realizadas no Sifarma 2000. A versão mais recente veio facilitar o atendimento apresentando um módulo mais intuitivo abrindo portas para um acesso maior de informação que permite um melhor aconselhamento e uma melhor gestão de tempo.

Para aceder ao software, todos os elementos integrantes da equipa da farmácia possuem um nome de utilizador e a respetiva senha que devem colocar. Durante o meu período de estágio, o diretor técnico da farmácia cedeu-se um nome de utilizador e a respetiva palavra-passe durante as minhas primeiras semanas. Iniciei o reconhecimento do programa, e comecei por rececionar as encomendas diárias e por fazer simulações de atendimentos.

3. Informação científica

Em adição aos conhecimentos adquiridos ao longo dos seus anos de formação, um dos deveres do farmacêutico é manter-se informado a nível legal, científico e ético visto que todas estas áreas estão sempre em constante mudança. [3]

Para além disso, no ato de cedência de medicamentos, o farmacêutico deve ter acesso a fontes de informação sobre indicações acerca do tratamento ou da patologia, contraindicações, indicações, posologia e cuidados gerais sobre o medicamento. [3] O Manual de Boas Práticas em Farmácia Comunitária considera de presença obrigatória nas instalações da farmácia o Prontuário Terapêutico (PT) e o Resumo de Características do Medicamento (RCM) e a Farmacopeia Portuguesa.

A Farmácia Modelar dispõe ainda para consulta outros documentos de carácter considerado não obrigatório. A sua biblioteca contém o Formulário Galénico Português (FGP), o *Simposium* Terapêutico, o Manual de Boas Práticas em Farmácia Comunitária, o Índice Nacional Terapêutico e o Direito Farmacêutico.

Tal como referido anteriormente, o Sifarma® consiste numa fonte de informação útil que pode auxiliar o farmacêutico no atendimento em qualquer momento. Existe ainda a possibilidade de consultar centros de documentação e informação, sempre que se justifique essa necessidade.

A Farmácia Modelar também recebe folhetos informativos, panfletos e revistas sobre os temas mais importantes. Estas abordam temas como a fitoterapia e a prevenção de doenças crónicas, tais como, a diabetes e a hipertensão. Estes folhetos podem ser dirigidos aos farmacêuticos e técnicos de farmácia da equipa da Farmácia Modelar a fim de melhorar o atendimento, ou pode ser dirigido ao utente que solicita os serviços da farmácia. A informação destinada ao público em geral é sintética e simples, facilitando a compreensão da mesma por parte do doente.

Durante o meu estágio, eu tive a oportunidade de consultar as fontes de informação descritas para resolver problemas que me eram colocados no decorrer de atendimentos. Como exemplo cito as interações medicamentosas, duplicações ou possíveis reações adversas.

4. Medicamentos e produtos de saúde

4.1. Conceitos

Alguns conceitos importantes para o trabalho em farmácia comunitária são:

- **Medicamento:** “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativa ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imagiológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.” [2]
- **Medicamento Genérico:** “Medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa de substâncias ativas, mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade adequados.” [2]
- **Estupefaciente:** “Substância tóxica, natural ou sintética, que atua nos centros nervosos e cujo uso mais ou menos prolongado provoca perturbações graves da personalidade, uma deterioração física e psíquica progressiva com habituação e toxicomania.” [7]
- **Psicotrópico:** “Que atua sobre as funções e o comportamento psíquicos, qualquer que seja o tipo de efeito exercido (depressor, estimulante ou desviante).” [8]
- **Fórmula Magistral:** “Qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado” [2]
- **Preparado oficial:** “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço” [2].

4.2. Produtos de saúde disponíveis na Farmácia

A farmácia, é frequentemente vista como o primeiro ponto de contacto com o doente. Neste sentido, as farmácias deixaram de ser locais apenas para a dispensa de medicamentos. Assim, nas farmácias estão disponíveis mais produtos para além dos medicamentos.

Existem, por exemplo, dispositivos médicos, produtos fitoterapêuticos, dietéticos, produtos cosméticos e de higiene, e produtos de uso veterinário (PUV).

Ao longo do estágio adquiri conhecimentos acerca dos mais variados produtos, através de consulta de bibliografia, rótulos, folhetos informativos e indicações dos elementos da equipa de farmacêuticos da Farmácia Modelar.

4.3. Verificação da existência de produtos de saúde na farmácia e a sua localização nas instalações da Farmácia

O *software* Sifarma ® é uma ferramenta muito útil para localizar o artigo que o farmacêutico deseja encontrar. Isto deve-se ao facto de que cada medicamento ou produto de saúde dispõe da sua própria ficha com toda a informação referente ao mesmo. Estas fichas reúnem em si, as informações necessárias para a correta localização através da indicação da prateleira.

No primeiro dia de estágio, a Dr.^a Diana explicou-me a organização da farmácia, apresentando as prateleiras e os armários definidos para os diferentes medicamentos e outros produtos de saúde. Seguidamente, o armazenamento ou reposição dos stocks permitiu-me saber a localização. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de realizar a verificação de stocks e de prazos de validade, facilitando a localização dos produtos dentro da farmácia.

5. Aprovisionamento e armazenamento

O aprovisionamento eficiente e a garantia das condições corretas de armazenamento são fundamentais para uma gestão correta de uma farmácia comunitária. Estes processos apenas são assegurados através de um conjunto de tarefas: criação e receção de encomendas, gestão de stocks, controlo dos prazos de validade e identificação correta dos produtos abaixo do ponto de encomenda. Para todas estas tarefas, o Sifarma ® é uma peça fulcral para a sua realização.

Assim, o farmacêutico necessita de adquirir competências na área de gestão para garantir a sustentabilidade da farmácia. Na Farmácia Modelar faz-se um controlo rigoroso do stock e do seu aprovisionamento. Assim, facilita a rotação dos produtos e investir em

produtos mais interessantes para a comunidade e os utentes. Para além disso, pode ainda investir em ações de promoção da saúde.

5.1. Critérios para a seleção de um fornecedor/grossista

Na Farmácia Modelar, a seleção de um fornecedor tem em conta vários critérios, nomeadamente a sua credibilidade, a sua localização, preços praticados e facilidade de pagamento, condições de entrega (frequência) e a disponibilidade dos produtos.

O principal fornecedor da Farmácia Modelar é a *Plural*, no entanto, a farmácia também recorre a outros fornecedores diários, como a *OCP* e a *Alliance Healthcare*. Algumas aquisições são feitas diretamente a laboratórios através dos respetivos representantes comerciais ou através de vendas diretas por telefone, via mail ou através de outras plataformas informáticas. Este processo permite que os produtos com maior rotatividade de stock dentro da farmácia sejam adquiridos a um preço mais competitivo no mercado, quando comparado com os grossistas.

Um outro critério importante na escolha do fornecedor é o facto de trabalhar com o grupo de compras no qual a farmácia está inserida.

5.2. Critérios de aquisição de diferentes medicamentos e produtos de saúde

No momento de aquisição de medicamentos e outros artigos de saúde, um dos critérios mais relevantes é a verificação dos níveis máximos e mínimos de stock através do *software* Sifarma ®. Outro fator a ter em conta é a rotatividade dos produtos, no entanto, esta depende do perfil da população que frequenta a farmácia. Tendo em conta que a Farmácia Modelar se encontra inserida numa população rural e envelhecida, deve apostar em produtos que satisfaçam as necessidades dos seus utentes. A sazonalidade é também um dos critérios importantes para a aquisição de produtos de saúde. O interesse em determinados produtos aumenta conforme a altura do ano. Por exemplo, no outono e no inverno verifica-se um aumento de vendas de antigripais, paracetamol e ibuprofeno devido ao aumento de casos de gripe e constipação. Assim, antecipadamente, a Farmácia Modelar aumenta o stock dos mesmos, e tenta comprá-los a preços mais competitivos.

Por último, a necessidade individual do utente também condiciona o processo de aquisição. Por vezes, um utente pode dirigir-se à farmácia procurando um produto que não se encontra de momento disponível em stock, todavia o farmacêutico pode efetuar uma encomenda no momento do atendimento (encomenda instantânea).

5.3. Armazenamento

O armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde em farmácia comunitária tem por base o cumprimento de todas as condições que proporcionam uma correta conservação dos mesmos. [3] Para tal, na Farmácia Modelar, as temperaturas na área de atendimento, laboratório e armazém devem estar situadas num intervalo entre os 16°C e os 25°C, e a humidade relativa destes espaços deve ser inferior a 60%. No frigorífico, de modo a permitir a correta conservação dos produtos termolábeis, as temperaturas devem estar compreendidas entre os 2°C e os 8°C. Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de acompanhar e também realizar a monitorização destes parâmetros através de termohigrómetros para o efeito.

Os artigos que compõem o stock da farmácia estão ordenados de acordo com a sua apresentação farmacêutica, tipo de produto e data de validade, ou seja, segundo o princípio *FIFO (First In, First Out)*. Para permitir uma poupança de tempo em cada atendimento, estes também estão ordenados por ordem alfabética de DCI, no caso de medicamentos genéricos, ou por nome comercial.

5.4. Encomendas e devoluções

5.4.1. Criação de encomenda

O *software* Sifarma ® possui um módulo exclusivamente dedicado para encomendas. O programa tem em conta os stocks máximos e mínimos de cada produto definidos pela equipa da Farmácia Modelar. Assim, gera automaticamente uma lista de produtos em que o stock mínimo foi atingido. Desta forma, a gestão de pontos de encomenda consegue evitar ruturas de stocks. O responsável afeto às encomendas analisa a proposta de encomenda criada automaticamente, podendo alterar, cancelar ou aprovar a mesma. Posteriormente, a lista é enviada e emitida uma nota de encomenda ao grossista/distribuidor pretendido. Todos os dias, este procedimento é realizado no final da manhã e no final da tarde.

Também se podem realizar encomendas instantâneas e diretas como foi mencionado. Existe ainda o projeto “Via Verde do Medicamento” que é acionado quando algum medicamento, que conste numa lista predefinida pelo INFARMED, está indisponível na farmácia e possui baixas quantidades no mercado. A ativação desta via apenas está disponível mediante apresentação de uma prescrição médica válida. [8] As encomendas efetuadas por telefone ou através de páginas web devem ser imputados no programa do Sifarma®.

A Farmácia Modelar tem um programa específico de gestão de stocks, que sugere alterações ao mesmo de acordo com o histórico e com as condições de rateio para alguns produtos.

5.4.2. Receção de encomendas

Na Farmácia Modelar, a receção de encomendas tem lugar em dois períodos distintos do dia. Uma receção de manhã (encomendas efetuadas durante a tarde do dia anterior) e durante a tarde (resultado das encomendas realizadas no final da manhã do próprio dia).

Cada encomenda faz-se acompanhar de uma fatura e a sua respetiva guia de remessa (se as encomendas não tiverem sido debitadas à farmácia). As encomendas são entregues pelos distribuidores em caixas devidamente identificadas. No momento da receção de uma encomenda procura-se o documento da fatura, verifica-se a integridade dos artigos e são armazenados os artigos termolábeis imediatamente no frigorífico, não se esquecendo de rececionar informaticamente os mesmos através do Sifarma®. Na secção de encomendas do Sifarma®, na secção de “gestão de encomendas” seleciona-se o(s) número(s) da(s) encomenda(s) associada(s) à fatura em causa, insere-se o número da fatura, o valor monetário da mesma e o número total de unidades. À medida que é feita a receção através da leitura ótica de cada produto, é conferido o Preço de Venda Final (PVF), Preço de Venda ao Público (PVP) e data de validade. Uma vez finalizada a conferência de todos os produtos, o número de artigos e o valor monetário da fatura devem ser compatíveis entre o documento e o valor indicado pelo software. Assim que é validada a encomenda através da verificação dos parâmetros referidos procede-se à marcação dos produtos que não possuem PVP definidos. Os produtos que não foram recebidos por estarem esgotados são transferidos para outras propostas de encomenda. Outros produtos ficam em gestão de pendentes, e serão entregues posteriormente. Por fim, assinalam-se os produtos que estão reservados e o original da fatura é assinado e arquivado.

Nas minhas primeiras semanas pude observar a receção de encomendas. Realizei o procedimento de receção e conferência de encomendas com supervisão de elementos da equipa da Farmácia Modelar, mesmo que autonomamente.

5.4.3. Devolução de encomendas

Existem vários motivos pelos quais a farmácia devolve um determinado produto ao seu respetivo fornecedor. Entre os motivos que podemos enunciar, designadamente, o fim do seu prazo de validade, embalagens danificadas, o produto ser retirado do mercado e fornecimento de artigos que não foram pedidos pela farmácia.

No programa Sifarma®, o farmacêutico pode criar uma nota de devolução de encomenda. Esta nota deve conter as seguintes informações: fornecedor/armazenista do produto em questão; número de fatura de origem; código do produto; nome comercial; motivo de devolução. A nota de devolução deve ser impressa em triplicado, o original e o duplicado são enviados juntamente com o produto e o triplicado é arquivado na farmácia. Posteriormente, o fornecedor pode emitir uma nota de crédito, recusar a devolução ou substituir o produto.

Durante o período de estágio, tive a oportunidade de realizar a devolução de artigos com o prazo de validade expirado ou a expirar. Para garantir uma melhor gestão de stocks, durante a devolução é visualizado o histórico de vendas e de encomendas. Se se considerar necessário, os seus stocks mínimo e máximo são alterados.

5.5. Margens Legais de Preços na Comercialização

A regulação e a autorização dos preços de medicamentos quer sejam sujeitos a receita médica (MSRM), quer não sejam de prescrição obrigatória (Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica – MNSRM) mas que sejam comparticipados está a cargo do INFARMED. O PVP de cada um destes medicamentos está presente na sua cartonagem ou na embalagem.

Nos MNSRM que não são alvo de comparticipação e produtos cujo seu PVP não é apresentado, cabe à farmácia definir o preço a aplicar ao artigo tendo em consideração o preço médio de mercado e a margem de lucro estabelecida pela farmácia sobre o artigo.

5.6. Controlo de Prazos de Validade

O prazo de validade que consta de um medicamento ou produto de saúde informaticamente corresponde ao prazo de validade mais curto disponível deste produto na farmácia.

Na Farmácia Modelar, o controlo dos prazos de validade é efetuado em vários momentos do circuito do medicamento. Um dos momentos é o processo de receção da respetiva encomenda e o seu armazenamento. Todos os meses, o software Sifarma ® emite uma lista com os produtos com prazo de validade que irá expirar no período de quatro meses. Quando é verificada alguma diferença de validades entre a apresentada no programa e a existente na prateleira, regista-se o prazo de validade real e seguidamente é atualizado o Sifarma®. Os produtos que apresentam uma validade inferior ou igual a três meses são transferidos para uma prateleira designada para este tipo de artigo.

Durante o meu período de estágio, participei ativamente no controlo de validades dos produtos na Farmácia Modelar.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

6.1. Aspetos éticos, deontológicos e técnicos

Para o exercício da sua atividade, o farmacêutico deve focar-se no doente, atendendo primeiramente na saúde e bem-estar da pessoa, não priorizando os interesses pessoais ou comerciais. O facto de que o farmacêutico é o profissional de saúde especializado no medicamento faz com que este deva garantir o acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. Neste sentido, é importante que o farmacêutico permaneça atualizado a nível técnico e científico, por forma a reforçar as suas competências. [3]

Na FC, a comunicação é um fator crucial para que haja um uso racional do medicamento, portanto o farmacêutico deve adaptar a linguagem conforme a idade, nível socioeconómico e cultural de cada utente. Para além da linguagem ser clara, precisa e concisa, o tom de voz também deve ser adequado, de modo a não comprometer a privacidade do doente. Neste sentido, o farmacêutico tem a obrigação do sigilo profissional, com exceção de situações passíveis de quebra do mesmo, particularmente quando a vida e saúde das pessoas que coabitam ou vivem com o doente estão em risco. [9]

No ato da dispensa, o farmacêutico deve transmitir informação relevante sobre a medicação que o doente toma, nomeadamente a posologia, modo de administração, interações medicamentosas, precauções de utilização, contraindicações e possíveis efeitos adversos. [3] Além disso, o farmacêutico deve alertar para o prazo de validade após abertura de alguns medicamentos, tal como as condições especiais de armazenamento, se for necessário. No final do atendimento, deve-se assegurar que o utente recebeu e compreendeu toda a informação.

Ao longo do meu estágio, tentei sempre transmitir a informação com a linguagem mais apropriada possível. Penso que o uso de termos adequados ao nível de literatura de saúde de cada utente ajuda a prevenir erros de medicação e cultiva uma relação farmacêutico-utente que permite um atendimento mais personalizado.

6.2. Farmacovigilância

A farmacovigilância tem por objetivo identificar, quantificar e avaliar e prevenir os riscos associados ao uso dos medicamentos que se encontram em comercialização. Este objetivo é conseguido através da recolha e análise das notificações de reações adversas a medicamentos (RAM). Esta atividade de análise permite a monitorização da segurança dos fármacos, e com isso poder implementar medidas de prevenção de risco. [3;10]

Sempre que o farmacêutico tenha suspeitas de uma RAM deve comunicá-la ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF). A notificação pode ser realizada tanto por um profissional de saúde como por um utente. A notificação pode ser realizada através do preenchimento de um formulário disponível online no Portal RAM ou por contacto telefónico.

Para que uma notificação seja válida, é necessário que a mesma contenha as seguintes informações: descrição, duração, gravidade e evolução da reação adversa, relação dos sinais e sintomas com a toma de medicamentos, identificação do medicamento suspeito (lote, via de administração e indicação terapêutica), data de início e suspensão da terapêutica, toma concomitante de outros medicamentos. [3]

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de fazer uma notificação de uma reação adversa através do Portal RAM de um utente que tinha sido atendido na farmácia uns dias antes da RAM acontecer. Neste sentido, dada a sua posição de proximidade com a comunidade, o farmacêutico deve ativamente procurar identificar casos de RAM e ajudar os utentes a submeter a informação. Para que a farmacovigilância seja

mais eficaz é importante que o farmacêutico se mantenha sempre atualizado em relação às características do medicamento e como estas podem impactar a terapêutica e o utente.

6.3. Reencaminhamento de medicamentos fora de uso [11]

A VALORMED é responsável pela gestão de resíduos de embalagens vazias e de medicamentos fora de uso ou de prazo de validade. Esta sociedade foi constituída em 1999 como resultado da consciencialização da indústria, dos distribuidores e das farmácias para a problemática que estes resíduos podem trazer ao ambiente se não forem tratados adequadamente. A colocação de contentores para o efeito em cada farmácia permite à VALORMED uma recolha seletiva e controlada dos resíduos.

Na Farmácia Modelar, o procedimento de recolha inicia-se sempre que um contentor está cheio. O contentor cheio é devidamente fechado, seguidamente, no *software Sifarma®*, o farmacêutico emite um talão com a identificação da farmácia, o número de série do contentor e um espaço para a assinatura do farmacêutico e o armazenista responsável pela recolha, neste caso a *Plural*. Posteriormente, os contentores são transportados para um Centro de Triagem, onde os resíduos são separados e classificados de acordo com o seu tratamento final (reciclagem ou inceneração).

No caso de os medicamentos fora de uso pertencerem ao stock da farmácia, serão destruídos por uma empresa certificada, neste caso, a *Stericycle* ou a *Indaver*.

7. Dispensa de medicamentos

A dispensa consiste na cedência de medicamentos ou substâncias medicamentosas aos utentes através de prescrição médica, em regime de automedicação, ou por indicação farmacêutica. Este ato deve compreender toda a informação acerca do uso adequado dos medicamentos, evitando a ocorrência de eventuais resultados negativos associados à medicação. [3]

Antes de iniciar o atendimento ao público, durante as minhas primeiras semanas de estágio, procurei assistir a atendimentos dos farmacêuticos da equipa da Farmácia Modelar e executar simulações no *Sifarma®*. Seguidamente, comecei a realizar atendimentos com

supervisão de um farmacêutico. Numa fase mais tardia do estágio, fui desempenhando esta tarefa cada vez mais autonomamente.

7.1. Prescrições médicas

7.1.1. Receção, leitura e confirmação da sua validade

Atualmente, as prescrições médicas são apresentadas na sua forma manual ou eletrónica, sendo que a forma eletrónica tem uma frequência de utilização muito maior. Assim, podemos concluir que a prescrição manual está a cair em desuso, e apenas pode ser efetuada excecionalmente, em situações previstas na legislação. Em relação às prescrições eletrónicas estas podem ser divididas em prescrições materializadas (receita impressa) ou desmaterializada (receita sem papel). Independentemente da natureza da prescrição médica, o software tem como validar e registar a receita na Base de Dados Nacional de Prescrições. [12, 13]

Antes da dispensa do medicamento, existe uma série de elementos que o farmacêutico deve averiguar se constam da receita manual que lhe foi apresentada: número da receita, local de prescrição ou respetivo código, identificação do médico prescriptor, nome e número de utente, entidade financeira responsável e nome do beneficiário, regime excecional de comparticipação, se aplicável. [13] No caso das prescrições desmaterializadas, todo o processo é facilitado com o código da receita e código de acesso no Sifarma®, uma vez que os elementos citados anteriormente são automaticamente validados pelo *software*.

No que diz respeito às prescrições eletrónicas materializadas, estas devem incluir: DCI da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens e posologia quando é referido um tratamento prolongado no tempo, nome comercial do medicamento, se aplicável, Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) ou outro código que identifique o produto prescrito, se aplicável, assinatura do médico prescriptor. [13]

No caso de receitas manuais, o farmacêutico deve proceder cuidadosamente na análise da mesma no que toca à sua validação. Este modelo diferencia-se dos restantes pela presença da vinheta do médico prescriptor, identificação da exceção legal e colocação da vinheta do local de prescrição, se aplicável. Quando a vinheta do local de prescrição é de uma cor verde, isso significa que a prescrição é direcionada a um pensionista que é abrigado por um regime excecional de comparticipação. [13] A validade das receitas manuais é apenas de 30 dias a partir da data em que é emitida (preenchimento obrigatório). Este tipo

de prescrição pode conter até 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens, sendo que são prescritas no máximo duas embalagens por cada medicamento. No entanto, os medicamentos que se apresentam sob a forma de dose unitária podem ser prescritos até 4 embalagens do mesmo. É importante salientar que o retorno da comparticipação destas receitas à farmácia pode ser recusado devido à existência de rasuras, caligrafias diferentes ou prescrição com canetas diferentes ou a lápis. [12]

No entanto, mediante justificação, é possível dispensar uma quantidade superior a 2 embalagens do mesmo medicamento ou até 4 embalagens em formas farmacêuticas de dose unitária, num prazo de um mês, nomeadamente nos seguintes casos: quantidade de embalagens necessárias para cumprir a posologia é superior a 2 embalagens por mês; extravio, perda ou roubo de medicamentos; dificuldade de deslocação à farmácia; ausência prolongada do país. [12; 13]

7.1.2. Avaliação/Interpretação

Após o passo de validação da prescrição, o farmacêutico deve avaliá-la do ponto de vista farmacoterapêutico. Esta avaliação efetua-se ao conferir se a medicação é realmente necessária ao utente, verificadas possíveis interações medicamentosas e alimentares, contraindicações e alergias conhecidas do doente. Durante este processo, também é importante que se verifique a posologia, e a frequência de administração. Caso se detete algum problema relacionado com a medicação (PRM), o farmacêutico deve contactar o médico prescritor e expor os problemas a fim de obter a respetiva solução. O farmacêutico pode ainda questionar o doente para uma melhor interpretação. [3]

Após a avaliação e a interpretação da prescrição médica, o farmacêutico procede à preparação da medicação e seguidamente dá-se o ato da dispensa. É importante referir que no momento da dispensa, o farmacêutico deve providenciar toda a informação que considere relevante acerca do medicamento (posologia, modo de administração, efeitos adversos) para adesão à terapêutica e o uso racional do mesmo.

Durante o meu período de estágio, avalei diferentes prescrições médicas, em que iam surgindo símbolos usados pelos médicos, como por exemplo, “SOS” (administrar só em casos de dor intensa) ou “de acordo com o esquema” (manter a posologia que o doente faz).

7.1.3. Verificação Farmacêutica (Após a dispensa)

Para a manutenção dos níveis de eficiência e de qualidade, é importante conferir todo o receituário. Este é enviado mensalmente para o Centro de Conferência de Faturas do Serviço Nacional de Saúde (CCF) para que a farmácia possa reaver o valor de participação.

Na Farmácia Modelar, a pessoa responsável pela conferência do receituário verifica, em cada receita manual ou eletrônica materializada, os medicamentos dispensados, o preço total dos mesmos, o valor total da receita, o encargo do utente em relação a cada medicamento e na totalidade, o lote atribuído, a data de prescrição e data de dispensa, a existência de assinatura do médico prescritor e do utente, a presença de vinheta identificativa do médico, o código dos medicamentos em caracteres e em código de barras, bem como a referência ao direito de opção do utente (quando aplicável). Seguidamente, após a verificação de todos estes parâmetros, todas as prescrições confirmadas são assinadas pela pessoa responsável por esta tarefa e carimbadas no verso. Posteriormente, o receituário é organizado por diferentes órgãos de participação, sendo que cada lote é composto por 30 receitas.

No que diz respeito às prescrições eletrônicas materializadas, a sua conferência é mais facilitada pois a margem de erro é menor. No caso das prescrições eletrônicas desmaterializadas, uma vez que são automaticamente validadas pelo *Sifarma*®, não é necessário fazer a sua verificação.

Durante a minha permanência na Farmácia Modelar, tive a oportunidade de observar todo este processo. Também elaborei a organização do receituário, sob a supervisão da pessoa responsável por esta tarefa na farmácia.

7.2. Utilização do software informático na dispensa de prescrições

O programa *Sifarma*® dispõe de um módulo dedicado exclusivamente ao atendimento. Neste módulo é possível efetuar atendimentos de dois tipos distintos:

- a. “Sem participação” – Dispensa de MNSRM ou produtos de saúde;
- b. “Com participação” – Dispensa de MSRM participados ou não participados, através da apresentação de uma prescrição médica válida.

Na eventualidade de surgirem dúvidas durante o atendimento, o farmacêutico pode aceder à área de “científico” de cada medicamento a fim de esclarecer as suas questões acerca da posologia, interações e efeitos adversos, de modo a proporcionar um atendimento mais personalizado a cada utente.

Atualmente, a maioria dos medicamentos possui embalagens com código *Data Matrix*. Sempre que for possível, o farmacêutico deve dispensar a embalagem através da leitura ótica deste código.

7.3. Regimes de participação

A maior parte dos medicamentos dispensados em farmácia comunitária estão sujeitos a algum tipo de participação. A legislação atualmente existente estabelece um regime geral de participação e um regime de participação especial. [12]

No que diz respeito ao regime geral de participação, o Estado paga uma percentagem do preço de venda ao público do medicamento de acordo com os seguintes escalões: Escalão A – 90%; Escalão B – 69%; Escalão C – 37%; Escalão D – 19%, consoante a sua classificação farmacoterapêutica. [12]

Quanto ao regime de participação especial de medicamentos, a participação é feita em função dos beneficiários ou das patologias ou grupos especiais de utentes. No caso da participação aos beneficiários, a participação dos medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% (95%), e para os escalões B, C, e D a participação acrescida é de 15% sendo 84%, 52% e 30%, respetivamente. O Estado participa em 95% o preço dos medicamentos cujo preço seja inferior ao 5º preço mais baixo do grupo homogêneo em que se inserem. No segundo caso, para que os medicamentos que tratam uma certa patologia tenham participação, o médico deve indicar o diploma legal correspondente na prescrição. [12]

Alguns dos medicamentos manipulados, que constem de uma lista em despacho, também podem ser alvo de participação, sendo participados até 30% do seu preço. [12]

Para além da participação do Serviço Nacional de Saúde (SNS) existem outros subsistemas de saúde que beneficiam de participação complementar. Exemplos destes subsistemas são a Assistência na Doença aos Militares do Exército (ADME), Instituto de Ação Social das Forças Armadas (IASFA), Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários (SAMS), entre outros. Apesar dos subsistemas apresentados, existem ainda

outros que não pertencem ao SNS, como por exemplo, seguradoras em acidentes de trabalho em que é participado até 100% dos medicamentos e produtos de saúde.

7.4. Dispensa de psicotrópicos/estupefacientes

Medicamentos que apresentam na sua composição substâncias ativas classificadas como estupefacientes ou psicotrópicos estão sujeitos a um armazenamento restrito, tal como um controlo maior na sua dispensa. Estes medicamentos devem ser prescritos isoladamente em prescrições médicas. [12]

No ato da dispensa, apenas através da apresentação de uma prescrição médica válida, é necessário preencher elementos que são requeridos pelo programa informático: identificação do doente (nome completo e morada), identificação do adquirente (nome, morada, idade, número e data de validade do cartão de cidadão ou bilhete de identidade) e identificação do médico prescriptor. [12] No final de cada dispensa, o farmacêutico emite um comprovativo da própria dispensa e arquiva numa pasta designada para o efeito. Se o psicotrópico/estupefaciente for prescrito numa prescrição manual, uma cópia do comprovativo deve ser anexada à receita médica manual.

De acordo com a legislação, a farmácia deve manter os comprovativos relacionados com a dispensa de psicotrópicos/estupefacientes durante um prazo mínimo de 3 anos. Para exercer um maior controlo sobre este tipo de medicamentos, o INFARMED obriga as farmácias a enviarem uma listagem com todas as receitas dispensadas até ao dia 8 do mês seguinte à dispensa. Nesta listagem devem constar as dispensas e os dados do adquirente, assim como uma cópia das receitas manuais.

Na Farmácia Modelar, o envio da documentação citada ao INFARMED está a cargo da Dra. Tânia, com supervisão da Direção Técnica, no início de cada mês. Como medida de controlo interno da qualidade da farmácia, foi-me encarregue a tarefa de verificar mensalmente o stock deste tipo de medicamentos, conjuntamente com a Dra. Tânia, tendo em conta os registos dos movimentos de saída dos mesmos.

7.5. Produtos ao abrigo de um protocolo [12]

Encontram-se abrangidas por um regime de comparticipação as tiras-teste, agulhas, seringas, e lancetas destinadas ao autocontrolo de diabetes *mellitus* pelos utentes do SNS e subsistemas públicos.

Para que os utentes possam usufruir da comparticipação destes produtos por parte do Estado, eles devem ser prescritos isoladamente, tal como acontece com a prescrição de psicotrópicos e estupefacientes. As tiras de teste são comparticipadas numa percentagem de 85% do seu preço de aquisição, enquanto as agulhas, seringas e lancetas são totalmente comparticipadas pelo Estado.

7.6. Dispensa de genéricos [12]

A prescrição deve ser feita por DCI da substância de modo a permitir ao utente optar por um fármaco pertencente ao grupo homogéneo do fármaco prescrito. Neste sentido, as farmácias devem ter disponíveis, no mínimo, três medicamentos similares, de entre cinco mais baratos do grupo homogéneo.

No entanto, um medicamento pode ser prescrito segundo o seu nome comercial ou do titular, através das seguintes exceções:

- a. Exceção a) – Medicamentos com margem terapêutica estreita
- b. Exceção b) – Reação adversa prévia
- c. Exceção c) – Continuidade de um tratamento superior a 28 dias
- d. Medicamento sem similar ou que não disponha de um medicamento genérico similar comparticipado

No caso d), o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento prescrito que consta na receita, e o mesmo acontece nas exceções a) e b). Para a exceção c), o utente pode optar apenas por um medicamento cujo PVP seja inferior ao prescrito.

Durante o meu período de estágio na Farmácia Modelar, participei da dispensa de medicamentos genéricos de forma a favorecer economicamente o utente. É importante esclarecer as dúvidas do doente acerca dos medicamentos genéricos e informá-lo da sua opção de escolha sempre que possível.

7.7. Dispensa de medicamentos hospitalares

No seguimento de um cenário de pandemia em que foram adotadas várias medidas para minimizar o risco de contágio e propagação da doença. Nesse sentido, durante a pandemia foi-se procurando evitar deslocações e contactos desnecessários por parte dos utentes. Sendo assim, os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) promoveram a cedência de medicamentos por regime de ambulatório através de circuitos de dispensa alternativos, neste caso através de farmácias comunitárias. Esta medida facilita o acesso dos doentes à medicação, e talvez tenha sido por isso que ainda sejam dispensados medicamentos de ambulatório em FCs mesmo numa fase de rescaldo da pandemia.

Para que esta disponibilização dos medicamentos em proximidade seja possível, o SFH articula-se não só com as FCs mas também com outras entidades participantes do circuito do medicamento, tal como os distribuidores grossistas de medicamentos.

Para garantir que os medicamentos são dispensados de uma forma segura, os SFH são responsáveis pela cedência de dados como a identificação ou contacto do utente ou do cuidador, bem como todas as outras informações que se considerem relevantes. A dispensa só pode ser feita por um farmacêutico que tem de registar o seu número de carteira profissional durante o processo. No momento da dispensa, o farmacêutico deve identificar o doente ou seu cuidador, o responsável pela prescrição hospitalar, registar se o doente experienciou novos sinais ou sintomas e a verificação do estado do medicamento enviado pelos SFH. Seguidamente, todas as informações registadas são comunicadas ao SFH que primeiramente dispensou o medicamento.

No decorrer do meu período de estágio, eu tive a possibilidade de proceder à dispensa de medicamentos hospitalares sempre sob supervisão de um farmacêutico visto que esta tarefa requer muita concentração na sua execução.

8. Automedicação

A automedicação consiste na utilização de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) por parte do doente por iniciativa própria. Neste sentido, a cedência de medicamentos em regime de automedicação é uma tarefa desafiante e que merece bastante atenção por parte do farmacêutico. O farmacêutico deve orientar e avaliar a necessidade ou não do medicamento solicitado pelo doente. [3]

8.1. Distinção entre MSRM e MNSRM

Um medicamento é classificado como MSRM, quando cumpre um dos seguintes requisitos:

- a. Constitui um risco, direto ou indireto, para a saúde do doente, mesmo quando utilizado para o fim a que se destina, caso seja usado sem vigilância médica;
- b. Representa um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando usado com regularidade e em quantidade considerável para uma finalidade diferente daquela a que se destina;
- c. Contém substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, com atividade ou reações adversas pouco conhecidas;
- d. Necessita ser administrado por via parentérica [14]

Por outro lado, um MNSRM não preenche nenhum dos requisitos enunciados acima e também pode ser designado um medicamento de venda livre ou *Over the Counter* (OTC). Mesmo assim, a sua utilização em situações de automedicação é limitada a condições clínicas definidas em despacho (Despacho n.º 17690/2007). [15]

Atualmente, existem os MNSRM de dispensa exclusiva farmacêutica (MNSRM-EF) que surgiram devido ao perfil de segurança e as indicações terapêuticas de alguns MNSRM. A aquisição destes medicamentos é condicionada através da aplicação de protocolos de dispensa e intervenção do farmacêutico. [16]

8.2. Quadros sintomáticos que exigem cuidados médicos

Quando o farmacêutico, após avaliação clínica do doente, conclui que os sintomas descritos requerem cuidados para os quais não dispõe de medidas suficientes para atuar da melhor forma, o utente deve ser encaminhado para o médico. [3]

Existem várias situações para as quais é aconselhado o acompanhamento médico, nomeadamente, febre alta e persistente, valores de pressão arterial, colesterol e de glicémia muito fora dos valores normais ou de referência, quer esteja associado ou não uma sintomatologia, tosse persistente há mais de duas semanas, situações em que é necessária a prescrição de antibióticos, alteração de uma forma farmacêutica, dosagem ou medicamento,

febre em crianças com idade inferior a dois anos, obstipação com uma duração de semanas, entre outras.

8.3. Riscos de automedicação

A utilização de medicamentos sem a devida vigilância ou aconselhamento do profissional de saúde ao utente pode ter alguns riscos subjacentes a esta falta de vigilância, nomeadamente, reações adversas, interações medicamentosas, toxicidade por sobredosagem, erros no modo de administração e ocultação de patologias graves. Sendo assim, para a prática responsável da automedicação, é fundamental a assistência ou aconselhamento de um profissional de saúde. [15]

8.4. Quadros que podem ser abordados por medidas não farmacológicas

Sempre que exista uma possibilidade, o farmacêutico deve fazer um aconselhamento de medidas não farmacológicas, visto que muitas vezes a implementação das mesmas aliadas ou não a farmacoterapia podem ajudar no tratamento de problemas de saúde não graves. [3]

Durante o meu período de estágio, aconselhei frequentemente medidas não farmacológicas em situações distintas. Em situações gripais ou queixas de tosse, recomendei repouso e aumento da ingestão de líquidos. Em situações de valores de pressão arterial acima dos valores de referência aconselhei a moderação no consumo de sal, cafeína, carnes vermelhas e o aumento da ingestão de verduras e água. Outra das situações em que aconselhei uma alimentação reforçada em vegetais e cereais foram as situações de obstipação, dado que o consumo de fibras deve sempre ser complementado pela ingestão de muita água.

8.5. Indicação farmacêutica de MNSRM

Em situações de automedicação, o farmacêutico assume uma grande responsabilidade quando seleciona e cede um MNSRM para tratar de um problema de saúde sem gravidade, autolimitado, de curta duração e sem indícios de outros problemas. A seleção do princípio ativo, dose, posologia, duração do tratamento e forma farmacêutica são

dependentes da situação fisiológica do doente, patologias, medicação atual e alergias medicamentosas. [3]

Para uma correta seleção de todos estes parâmetros adequados a cada doente, o farmacêutico deve investir na sua formação contínua e seguir as Normas de Orientação Clínica (NOC), protocolos de indicação, guias clínicos e guias farmacoterapêuticos. [3]

Ao longo do meu período de estágio, indiquei MNSRM a situações descritas anteriormente como autolimitadas, nomeadamente, dor ou irritação na garganta, dores musculares e articulares, alergias, obstipação, pernas edemaciadas, tosse seca ou produtiva, diarreia. Ao dispensar estes medicamentos é importante transmitir toda a informação relevante para o seu uso racional.

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Durante o meu estágio, eu compreendi que o farmacêutico deve conhecer as diferentes propriedades de vários produtos de saúde. Só assim, pode garantir um atendimento completo e personalizado de modo a esclarecer todas as dúvidas do doente.

9.1. Produtos dermocosméticos e de higiene

Um produto cosmético, segundo os regulamentos europeus, pode ser definido como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo (epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais.” [17]

Na Farmácia Modelar existem vários produtos cosméticos e de higiene, em que se inserem em várias categorias, nomeadamente, protetores solares, higiene oral, cuidado capilar, desodorizantes e antitranspirantes, higiene do bebé, entre outras. A Farmácia Modelar dispõe de produtos cosméticos de várias marcas, nomeadamente, *Avène®*, *Bioderma®*, *Corega®*, *D’Aveia®*, *Paradontax®*.

Para um atendimento esclarecido, o farmacêutico deve conhecer os diferentes tipos de produtos cosméticos bem como as suas respetivas alternativas. Alguns dos aspetos importantes no aconselhamento são a ordem correta de aplicação dos produtos cosméticos

e uma explicação simples e adequada ao correto uso do produto para garantir a sua ação pretendida.

9.2. Produtos dietéticos para alimentação

Os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial são aqueles que devido à sua composição especial ou a processos de fabrico diferentes, se distingue claramente dos alimentos de consumo corrente. Estes géneros alimentícios destinam-se a ser adequados a objetivos nutricionais pretendidos e são comercializados com a indicação que correspondem a esse objetivo. Esta alimentação especial corresponde às necessidades nutricionais de utentes como “pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontram perturbados”, “pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos” e “lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde”. [18] Produtos dietéticos de carácter terapêutico podem ser comparticipados na totalidade quando a prescrição é efetuada em locais definidos na legislação. [19]

O stock destes artigos na Farmácia Modelar é reduzido, visto que este tipo de produtos é pouco solicitado. As gamas de produtos que são mais dispensadas neste estabelecimento são o *Fortimel*®, que é indicado em oncologia, na perda de peso e de massa muscular e em geriatria e *Cubitan*®, indicado para suplementar pacientes com feridas crónicas.

9.3. Produtos dietéticos infantis

Os produtos dietéticos infantis são recomendados a lactentes e a crianças que ainda possuam pouca idade. Atualmente, existe no mercado uma grande variedade de produtos, tais como fórmulas/leites para lactentes, fórmulas de transição, farinhas/papas (lácteas e não lácteas), chás e sobremesas.

Sempre que se demonstre pertinente, o farmacêutico deve informar os utentes acerca dos benefícios da amamentação quer para o bebé, quer para a mãe. Em relação aos benefícios para o bebé, o leite materno tem um papel importante na prevenção de infeções gastrointestinais, respiratórias e urinárias, da diabetes e de linfomas, tal como a prevenção contra as alergias, especificamente às proteínas do leite de vaca. Em relação aos benefícios

maternos, a amamentação promove uma involução uterina rapidamente, minimiza a probabilidade de desenvolver cancro da mama, e muitas vezes protege a mãe de uma nova gravidez. No entanto, o aleitamento nem sempre é praticável por vários motivos (ex.: mães portadoras de HIV, mães com doenças graves, crónicas ou debilitantes, ou bebés com doenças metabólicas raras como a fenilcetonúria). [20]

Dentro dos produtos presentes na farmácia destaca-se a gama NAN® com fórmulas hipolalergénicas, anti-regurgitantes e outras adaptadas a diferentes faixas etárias. A infusão Nutribén Alivit® Confort à base de camomila e lúcia-lima, que pode ser indicada desde o nascimento, pode suplementar as necessidades líquidas, no intervalo das refeições, e para combater as cólicas e os gases.

9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais

Com uma aceitação cada vez maior dos suplementos e dos produtos naturais por parte do público em geral, cada vez mais os utentes recorrem a este tipo de produtos disponíveis nas farmácias a fim de tratar ou curar as suas doenças. Esta aceitação deve-se em parte da crença de que este tipo de produtos tem menos contraindicações, interações medicamentosas e efeitos adversos. No entanto, atualmente, através da literatura científica sabemos que este facto acaba por não ser verdade. Neste sentido, o farmacêutico deve alertar os utentes para os perigos dos produtos naturais. Por outro lado, existe uma grande quantidade de plantas e de princípios ativos cuja ação ainda não é completamente conhecida. [21]

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, um medicamento à base de plantas é definido como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” [22]

Durante o meu período de estágio, sempre que tive dúvidas acerca de algum produto natural, consultei um livro da *Arkocapsulas®*, gama de produtos naturais existente na Farmácia Modelar. Neste livro estava contida informação acerca dos benefícios, contraindicações e posologia dos produtos desta gama, divididos por planta. Na farmácia existem ainda várias infusões com misturas de plantas com propriedades terapêuticas, nomeadamente, o hipericão (propriedades anti-inflamatórias, antidepressivas e antioxidantes), malva (propriedades antissépticas e descongestionante nasal), barbas do milho (propriedades diuréticas e anti-inflamatórias que auxiliam o tratamento de infeções

urinárias), *Bekunis* ® (mistura de plantas com efeito laxante, usado também para a perda de peso).

Um regime alimentar adequado e variado fornece a um ser humano todas as substâncias nutricionais necessárias nas quantidades estabelecidas e recomendadas por dados científicos ao bom desenvolvimento e à sua manutenção de um bom estado de saúde. No entanto, esta situação não está a ser conseguida, nomeadamente, através do estilo de vida. Neste sentido, os consumidores podem optar, pelos suplementos nutricionais, para complementar as quantidades de nutrientes ingeridas através do consumo destes suplementos. Sendo assim, estes suplementos podem ser definidos como “os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutritivas”. [23]

9.5. Medicamentos e produtos de uso veterinário

Um medicamento veterinário é definido como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. [24] Por outro lado, PUV é definido como “a substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas,” [25]

Ao longo do meu período de estágio pude constatar que tanto os MUV quer os PUV são muito procurados pelos utentes da farmácia, devido ao facto da Farmácia Modelar estar localizada numa zona rural. No que diz respeito aos MUV, que apenas podem ser dispensados por prescrição médica, a farmácia dispõe de vários produtos que fui tendo a possibilidade de observar nos atendimentos que realizei. A Farmácia Modelar dispõe de pílulas (*Megecat* ® e *Pilucat*® para gatas e *Piludog* ® para cadelas e gatas), vacinas para cães (*Vanguard* ®), vacinas para coelhos (*Cylap* HVP ® contra a doença hemorrágica vírica e *Mixohipra* ® contra a mixomatose), entre outros. No âmbito dos PUV estão disponíveis desparasitantes intestinais (*Strongid*®, *Tenil Vet*®), desparasitantes externos (produtos da linha *Frontline*®, *Advantix*®, *Advantage*®, *Ataxxa*®), um suplemento alimentar (*Anima Strath*®) entre outros.

9.6. Dispositivos médicos

Para efeitos de legislação, um dispositivo médico é considerado “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios.” [26]

Os dispositivos médicos são classificados de acordo com a vulnerabilidade, tempo de contacto com o corpo humano (temporário, curto ou longo prazo), a invasibilidade, a anatomia afetada pelo uso e os possíveis riscos da conceção do fabricante. Neste sentido encontram-se divididos em quatro classes: Classe I (baixo risco), Classe IIa e IIb (médio risco), Classe III (alto risco). Todos os dispositivos médicos devem apresentar a marcação “CE” (Comissão Europeia), exceto os dispositivos médicos que sejam feitos por medida ou os dispositivos médicos destinados a participar de investigações clínicas. [26]

Durante o meu período de estágio, tive oportunidade de observar que os dispositivos médicos mais requisitados são pensos, compressas, seringas, meias de compressão, pulsos e joelhos elásticos, tiras de medição de glicemia, lancetas, sacos coletores de urina e sistemas para ostomia. O farmacêutico deve indicar o procedimento de como utilizar o dispositivo médico, sempre que necessário, e alertar para os perigos de uma utilização indevida. Sendo assim, o farmacêutico deve dominar os conhecimentos acerca dos variados tipos de dispositivos médicos presentes na farmácia.

10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia

10.1. Serviços Farmacêuticos

Numa FC, para além da dispensa de medicamentos e de outros produtos de saúde, a farmácia pode prestar alguns serviços farmacêuticos e cuidados de saúde para a promoção da saúde dos utentes. Sendo assim, as farmácias podem proceder à medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, à administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, cuidados simples de enfermagem, entre outros serviços. Todas estas atividades devem ser realizadas apenas por farmacêuticos legalmente habilitados. [3;27]

Na Farmácia Modelar estão disponíveis diversos serviços deste tipo de cuidados de saúde, nomeadamente, medição de parâmetros antropométricos, pressão arterial, colesterol total, triglicéridos e glicemia. Durante o meu período de estágio pude participar na determinação destes parâmetros segundo uma solicitação feita pelo utente da farmácia.

No que diz respeito à avaliação de parâmetros antropométricos, existe um aparelho digital capaz de efetuar a determinação de parâmetros como a altura e o peso corporal, que pode ser usado de forma autónoma por parte dos utentes. Este aparelho calcula automaticamente o Índice de Massa Corporal (IMC) através dos parâmetros anteriores, classificando o valor obtido com base nos valores de referência. Para que a determinação seja correta, o utente é advertido que deve permanecer em posição ereta, de costas direitas, na realização de todo o processo de medição. [28]

Em relação à medição da pressão arterial, a Farmácia Modelar dispõe de um aparelho digital que regista os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), bem como os valores de frequência cardíaca. Numa fase inicial, o farmacêutico deve convidar o utente a sentar-se e descansar. Para melhor interpretação dos valores obtidos, o farmacêutico deve questionar acerca da ingestão de bebidas alcoólicas ou de café, se fumou ou praticou algum tipo de atividade física nos 30 minutos precedentes à medição. Posteriormente, efetua-se a medição durante a qual o utente deve permanecer em silêncio. A pressão arterial num adulto classifica-se como ótima quando a PAS \leq 120 mmHg e PAD \leq 80 mmHg. [29]

Durante a medição de parâmetros bioquímicos (colesterol total, triglicéridos e glicemia), o farmacêutico deve questionar se o utente se encontra em jejum. Seguidamente, dada a natureza da amostra, o farmacêutico deve higienizar as suas mãos e colocar luvas. Depois, deve escolher o aparelho correto que permite determinar o parâmetro em questão. Num passo seguinte, deve proceder-se à desinfeção do bordo lateral da ponta de um dos dedos do utente com álcool etílico a 70%. Posto isto, estão reunidas as condições para que o farmacêutico possa realizar a punção digital. No gabinete de atendimento da Farmácia Modelar, os procedimentos a adotar para a determinação dos diferentes parâmetros bioquímicos estão afixados na parede, bem como os valores de referência:

- Colesterol total: \leq 190 mg/dL [30]
- Triglicéridos: \leq 150 mg/dL [30]
- Glicemia em jejum: 70-110 mg/dL [31]
- Glicemia pós-prandial: $<$ 120 mg/dL [31]

Em todos os serviços que são disponibilizados, mediante os valores obtidos, o farmacêutico deve avaliar o risco cardiovascular, continuar a promover a prática de um estilo de vida saudável e encaminhar para o médico, se for justificável.

10.2. Outros serviços disponibilizados

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de observar os mais variados serviços que a Farmácia Modelar tem a oferecer aos seus utentes. Mensalmente, são efetuadas consultas de avaliação e revisão auditiva, onde o especialista se disponibiliza para fazer a manutenção dos aparelhos auditivos.

A Farmácia Modelar também realiza a entrega da medicação ao domicílio, que pode ser solicitada via telefónica ou por correio eletrónico. Este serviço é supervisionado por um farmacêutico.

Os utentes também podem usufruir de consultas de nutrição e dietética, mediante marcação. Semanalmente, todos os sábados, uma nutricionista realiza o acompanhamento dos utentes mediante as suas necessidades nutricionais, promovendo hábitos saudáveis e aconselhando produtos de emagrecimento disponíveis na farmácia.

Mais recentemente, a Farmácia Modelar começou a realizar a Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Este serviço permite que a medicação seja preparada de acordo com as refeições em saquetas individualizadas para cada uma (jejum, pequeno-almoço, almoço, lanche, jantar e deitar).

O serviço de PIM está disponível a todos os utentes, no entanto os lares de idosos da vila do Teixoso são os que mais recorrem a este tipo de serviço. Sendo assim, primeiramente, os mapas terapêuticos são enviados para a farmácia pela equipa de enfermagem da instituição com a planificação da medicação de cada utente semanalmente. Seguidamente, o farmacêutico valida o mapa ao verificar se ocorreu alguma alteração ou se existe algum risco de interações nas eventuais adições de medicação. Após este passo de verificação, o farmacêutico introduz o mapa para preparação no software informático. A fim de evitar erros, é realizada uma verificação do mapa terapêutico antes de ser produzida a medicação individualizada. Estas duas tarefas são realizadas por farmacêuticos diferentes. Após dada a ordem de produção, uma técnica de farmácia responsável pela tarefa realiza a preparação na máquina dispensadora semiautomática JV-45RDC. Para melhorar a qualidade deste serviço, a farmácia tem um sistema de cores que facilita a conferência e a identificação de alterações feitas à medicação preparada. Após a verificação, como forma de

salvaguardar os serviços farmacêuticos, as fitas são gravadas e os vídeos são arquivados. Para além disso, como forma de melhorar a qualidade, todos os passos que foram descritos anteriormente para este processo são todos confirmados mediante a assinatura da pessoa responsável pelo seu contributo nas mais variadas fases da PIM.

Durante o meu período de estágio, eu tive a oportunidade de realizar o Plano de Manutenção e Limpeza (PML) do aparelho que realiza a PIM, o JV-45RDC. Este PML permite ao pessoal da equipa da Farmácia Modelar agir de acordo com as instruções do fabricante, ou de acordo com as boas práticas internas a lidar com eventuais problemas que o aparelho possa apresentar, bem como os procedimentos a ter em conta no momento da limpeza do equipamento. Para isso, no PML constam detalhadamente os processos que ocorrem com mais frequência no decorrer do uso continuado do dispensador semiautomático.

11. Preparação de Medicamentos

Um medicamento manipulado pode ser definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. [32]

Segundo as boas práticas em farmácia comunitária, para a produção, rotulagem e controlo de medicamentos manipulados, a FC deve dispor de um laboratório devidamente equipado, iluminado e ventilado com condições de temperatura e humidade adequadas. [3] No laboratório é obrigatório existirem alguns equipamentos e materiais, nomeadamente, um alcoómetro, almofarizes de vidro e porcelana, uma balança de precisão sensível ao miligrama, um banho de água termostaticado, cápsulas de porcelana, copos de várias capacidades diferentes, espátulas metálicas e não metálicas, funis de vidro, matrizes com várias capacidades, papel de filtro, papel indicador de pH universal, pedra de preparação de pomadas, pipetas graduadas de várias capacidades, tamises com abertura de malha de 180 e 355 μm (com fundo e tampa), termómetro (com escala mínima até 100°C) e vidros de relógio. [33]

Em relação às matérias-primas utilizadas no laboratório, estas só podem ser adquiridas junto de fornecedores autorizados pelo INFARMED para o efeito e deve ser efetuado o registo do movimento das mesmas. As matérias-primas utilizadas na preparação de manipulados devem estar em conformidade com as exigências apresentadas nas suas respetivas monografias inscritas na Farmacopeia ou nas Farmacopeias de outros estados-

membros da CE, sendo que o cumprimento destes requisitos está descrito no respetivo boletim de análise. No rótulo de cada matéria-prima deve constar a sua identificação, a identificação do fornecedor, as condições de conservação, precauções de manuseamento e prazo de validade. [32;33]

Aquando da produção de um medicamento manipulado na farmácia, todo o processo deve encontrar-se registado em documentação de suporte existente na farmácia. Deve registar-se acerca do manipulado, nomeadamente, o número de lote, substâncias usadas e respetivo lote, modo de preparação, dados do utente e do prescritor, controlo de qualidade (validação de características organolépticas, realização de ensaios não destrutivos e verificação de quantidade dispensada), prazos de utilização, condições de conservação e cálculo de PVP. [3;32]

Durante o meu período de estágio, pude observar que a preparação de medicamentos manipulados é uma atividade pouco executada na Farmácia Modelar, sendo esporádicas as preparações que são efetuadas. Neste sentido, foi-me explicado todo o processo subjacente a esta prática, demonstrando-me as prescrições médicas de medicamentos manipulados e as respetivas fichas de preparação arquivadas na farmácia.

11.1. Cálculo do preço de medicamentos manipulados

O preço de venda ao público de medicamentos manipulados corresponde ao somatório de alguns valores. O cálculo do PVP é feito através do somatório do valor dos honorários da preparação, do valor das matérias-primas, e do valor dos materiais da embalagem multiplicado por 1,3 acrescido ao IVA à taxa em vigor. [34]

Os valores dos honorários, das matérias-primas e do material de embalagem são calculados com base no que está determinado pela legislação em vigor. [34]

Para que os medicamentos manipulados possam ser comparticipados num valor de 30% pelo Estado, estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente e constar de uma lista predefinida em despacho. [12]

11.2. Rotulagem e Enquadramento Legal

O rótulo de qualquer medicamento manipulado dispensado na FC deve apresentar as seguintes informações:

- Nome do doente (caso se trate de uma fórmula magistral);
- Fórmula do medicamento manipulado prescrito pelo médico;
- Número do lote cedido ao medicamento preparado;
- Prazo de utilização;
- Condições de conservação;
- Instruções especiais, as quais podem ser indispensáveis para a utilização do medicamento, como por exemplo, “agitar antes de usar”, “uso externo” (em fundo vermelho), entre outras;
- Via de administração;
- Posologia;
- Identificação da farmácia;
- Identificação do diretor técnico. [3]

11.3. Atribuição do prazo de validade ao produto acabado

As normas para a atribuição de um prazo de validade a um medicamento manipulado estão descritas no Formulário Galénico Português. No entanto, quando não existem dados sobre a estabilidade uma determinada preparação, o prazo de utilização atribuído varia conforme os tipos de preparação:

- a. Preparações líquidas não aquosas e preparações sólidas – no caso da substância ativa ser proveniente de um produto industrializado, o prazo de utilização é igual a 25% do tempo que falta para expirar o prazo de validade deste produto, nunca excedendo os 6 meses; quando se trata de uma matéria-prima individualizada, o prazo de utilização também não pode ser superior a 6 meses
- b. Preparações líquidas que contenham água – O prazo de utilização é no máximo de 14 dias quando conservada no frigorífico
- c. Restantes preparações – O prazo de utilização é igual à duração do tratamento, nunca excedendo os 30 dias. [3]

11.4. Especificações da água purificada para a preparação de manipulados

Segundo a definição farmacopéica, a água purificada destina-se à preparação de diferentes formas farmacêuticas, exceto nos manipulados em que sejam necessárias a esterilidade e a ausência de pirogénios, salvo se justificado e autorizado. [8] Quando é aberta uma embalagem de água purificada, esta deve ter a indicação da abertura da mesma.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de realizar a reconstituição de várias suspensões orais de antibióticos contendo água purificada.

11.5. Bibliografia adequada e necessária para a preparação de manipulados

Para a preparação correta de medicamentos manipulados, o farmacêutico deve basear-se na informação necessária para a manipulação da sua preparação. Estas informações podem estar contidas na prescrição médica, formulários galénicos, farmacopeias e as respetivas monografias ou outras fontes bibliográficas apropriadas, se for necessário. Neste sentido, a FC deve conter procedimentos escritos que documentam as manipulações. [4]

12. Contabilidade e Gestão

Durante o meu período de gestão tive a oportunidade de acompanhar algumas decisões estratégicas de gestão por parte da equipa da Farmácia Modelar. Pude acompanhar a capacidade de gestão do Dr. João Paiva que por vezes é auxiliado pelo Sr. José Paiva, Sócio-Gerente, na tomada de algumas decisões. Ao nível da contabilidade, a Sra. Cristina Ferreira, contabilista certificada, é responsável por verificar e recolher toda a documentação após o seu processamento.

Como foi referido anteriormente, o receituário, mensalmente, é organizado em lotes, sendo que a cada lote é atribuído um verbete de identificação do mesmo. Além disso, é emitida uma relação-resumo de lotes enviado em duplicado para o SNS e em quadruplicado

para os outros subsistemas de participação, bem como uma fatura eletrónica mensal em quadruplicado com o valor de participação de cada uma das entidades. O original e o duplicado são enviados às entidades, o triplicado é enviado à Associação Nacional de Farmácias (ANF) e o quadruplicado é arquivado na farmácia. Todos estes documentos devem ser emitidos até, no máximo, ao quinto dia de cada mês para o CCF, no caso do receituário pertencer ao SNS. No caso dos outros subsistemas de participação, estes documentos são enviados até ao dia 8 de cada mês para a ANF.

Com a maior parte das receitas sendo desmaterializadas, o software *Sifarma*® faz com que as receitas sem papel não sejam submetidas a este processo pois o programa envia diretamente a informação das mesmas para a CCF.

Se forem verificadas inconformidades nas prescrições médicas, ou nas respetivas linhas de prescrição, erros ou diferenças entre os documentos da farmácia e os enviados, o CCF procede à devolução dos documentos onde foram detetados os erros. Deste modo, a farmácia dispõe de um prazo máximo de 60 dias para que sejam corrigidos os erros e enviar a fatura mensal retificada.

12.1. Caracterização, nos seus aspetos funcionais e legais, de documentos contabilísticos

- Fatura – documento que caracteriza a encomenda no que respeita à descrição do produto, através da sua designação, quantidades, preços e taxas de IVA, sendo que é conferida após o momento da receção da encomenda;
- Guia de Transporte – Documento que não representa um valor contabilístico, o qual acompanha uma encomenda desde o distribuidor fornecedor até à farmácia;
- Recibo – Documento que comprova o ato de pagamento ou a liquidação de um valor faturado;
- Nota de Devolução – Documento enviado sempre que é devolvido um produto ao seu fornecedor indicando o motivo do retorno;
- Lista de Inventário – Listagem de todos os produtos existentes em stock;
- Balancete – Documento que possui todos os movimentos contabilísticos de uma farmácia e que permite avaliar a contabilidade de uma empresa através da lista de créditos e de débitos realizados.

12.2. Definição de conceitos

- IRS – Imposto sobre o Rendimento de pessoas Singulares – imposto que incide sobre os rendimentos anuais dos colaboradores da farmácia
- IRC – Imposto sobre o Rendimento de pessoas Coletivas – Imposto que incide sobre o rendimento anual da farmácia, sendo que pode variar através da faturação apresentada
- IVA – Imposto sobre o Valor Acrescentado – Imposto pago mensalmente ou trimestralmente. O valor do imposto é calculado com base nas compras e nas vendas feitas pela farmácia.

13. Outras atividades desenvolvidas

Durante o meu período de estágio, assisti às formações online sobre as mais atuais funcionalidades do software Sifarma®, as quais transmiti ao resto da equipa após a sessão de formação e apliquei durante o meu tempo de atendimento ao público.

Com vista a publicitar o serviço de consultas de nutrição na Farmácia Modelar, assisti a uma formação da *EasySlim* acerca da obesidade e os riscos para a saúde.

Realizei uma apresentação de PowerPoint com o tema da “Saúde do Viajante”, visto que tinha sido um tema que tinha surgido há alguns dias no atendimento. A apresentação focou-se em medidas gerais para a preparação de uma viagem de um modo seguro, todavia também centrou as suas atenções na questão da malária, sendo que esta tinha sido uma questão abordada por um utente.

14. Conclusão

O estágio na Farmácia Modelar foi uma experiência que superou as minhas expectativas, apesar de ter participado num estágio voluntário observacional durante as minhas primeiras etapas no percurso académico. O estágio curricular permitiu-me observar o dia-a-dia e os desafios que existem para um farmacêutico na farmácia comunitária. Durante este período, tive a oportunidade de colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso e adquirir novas competências.

Verifiquei que o farmacêutico é o profissional de saúde situado na linha da frente. É, muitas das vezes, o primeiro a receber o doente que ainda não se dirigiu a uma unidade de saúde, mas também o último no que toca ao circuito do medicamento. Neste sentido, o farmacêutico tem a possibilidade de ser o elo entre a população e os cuidados de saúde. Pode efetuar o acompanhamento personalizado a cada utente e lutar pela promoção do uso racional do medicamento. Assim, apesar de ter um elevado grau de conhecimento em conteúdos científicos, o farmacêutico deve ser um bom comunicador a fim de transmitir todo o conhecimento necessário à população.

Ao longo do meu período de estágio, senti dificuldades na resolução de algumas situações recorrentes no dia a dia da farmácia, no entanto todas essas dúvidas e incertezas foram superadas através do forte apoio de todos os elementos da equipa da Farmácia Modelar que me transmitiram conhecimento teórico, mas também técnicas de comunicação essenciais para desempenhar as minhas tarefas.

15. Referências Bibliográficas

- [1] Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária. [acedido a 21 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areasprofissionais/farmacia-comunitaria/>
- [2] Decreto-Lei n.º 307/2007 - Diário da República n.º 168/2007, Série I de 2007-08-31
- [3] Santos, E; Cunha, E; Coelho, P; et al. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. Conselho Nacional da Qualidade. 3ª edição. 2009.
- [4] Deliberação nº 1500/2004, de 7 de dezembro. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [5] Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [6] Glintt – “O que fazemos”. [acedido a 01 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.apsx>
- [7] Manuila L, et al. Estupefaciente. Dicionário Médico. Climepsi Editores; 2004:252
- [8] INFARMED I.P. Projeto Via Verde do Medicamento. Circular Informativa N.º019/CD/100.20.200 de fevereiro de 2015.
- [9] Comissão de ética para a Investigação Clínica (CEIC). Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1998
- [10] INFARMED. Farmacovigilância. [acedido a 10 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>
- [11] VALORMED. [acedido a 10 de julho de 2023]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/>
- [12] INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. [acedido a 5 de julho de 2023]. Disponível em: [\[PDF\] Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde - Free Download PDF \(silo.tips\)](#)

- [13] Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [14] Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [15] Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED
- [16] INFARMED. Questões Frequentes sobre Medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia. [acedido a 11 de julho de 2023]. Disponível em: [Microsoft Word - 20170412 FAQs MNSRM EF v limpa \(infarmed.pt\)](#)
- [17] Parlamento Europeu e Conselho. Regulamento (CE) N.º 1223/2009, de 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos (versão consolidada)
- [18] Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Diário da República, 1ª Série. N.º 118 de 21 de junho de 2010. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas.
- [19] Despacho n.º 4326/2008, de 19 de fevereiro. Diário da República, 2ª Série. N.º 35 de 19 de fevereiro de 2008. Ministério da Saúde.
- [20] Comité Português para a UNICEF. Manual de Aleitamento Materno. [acedido a 4 de julho de 2023]. Disponível em: [https://www.chpvvc.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/34/2019/10/Manual do Aleitamento Materno.pdf](https://www.chpvvc.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/34/2019/10/Manual_do_Aleitamento_Materno.pdf)
- [21] João Cristóvão Martins. Medicamentos à base de plantas: Contributo para o aproveitamento dos recursos naturais nacionais. [acedido a 4 de julho de 2023]. Disponível em: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/58>
- [22] Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
- [23] Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Diário da República, 1ª-A Série. N.º 147 de 28 de junho de 2003. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas.
- [24] Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro. Diário da República, 1ª Série. N.º 209 de 28 de outubro de 2009. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas.
- [25] Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro. Diário da República, 1ª Série. N.º 179 de 15 de setembro de 2009. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas.
- [26] Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Diário da República, 1ª Série. N.º 115 de 17 de junho de 2009. Ministério da Saúde.

[27] Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. Diário da República, 1ª Série. N.º 69 de 9 de abril de 2018. Ministério da Saúde.

[28] Norma n.º 017/2013, de 5 de dezembro. Avaliação Antropométrica no Adulto. Direção-Geral da Saúde

[29] Norma n.º 020/2011, de 28 de setembro atualizada a 19 de março de 2013. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Direção-Geral da Saúde

[30] Norma n.º 019/2011, de 28 de setembro atualizada a 11 de maio de 2017. Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. Direção-Geral da Saúde

[31] Administração Central do Sistema de Saúde, IP. Valores laboratoriais de referência. [acedido a 03 de julho de 2023]. Disponível em: <http://www.acss.minsaude.pt/wp-content/uploads/2018/09/tabela.pdf>

[32] Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.

[33] Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED

[34] Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.

Capítulo 3 – Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

O Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB) está sediado na Covilhã e compreende o Hospital Pêro da Covilhã, Hospital do Fundão, Departamento de Psiquiatria e de Saúde Mental. Esta unidade de saúde tem como objetivo fornecer cuidados de saúde de qualidade e acompanhamento médico de qualidade à população destes concelhos e dos concelhos limítrofes. Mais concretamente apresenta-se como uma instituição de referência nos concelhos da Covilhã, Fundão, Belmonte e Penamacor.

Os Serviços Farmacêuticos (SF) são parte integrante dos serviços prestados pelo Centro Hospitalar. Os SF são os serviços que asseguram a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, segurança e eficiência dos medicamentos, integra as equipas de cuidados de saúde e promove ações de investigação científica e ensino. [1] Estes serviços dispõem das suas atividades de farmácia hospitalar regulada conforme diplomas governamentais, como o Decreto-Lei n.º 44204, de 22 de fevereiro de 1962 [2], e outros diplomas que asseguram a qualidade e segurança do serviço, tais como o Manual de Farmácia Hospitalar do INFARMED [1] e o Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar pela Ordem dos Farmacêuticos [3].

As instalações dos SF do CHUCB estão localizadas no piso térreo do hospital para garantir um fácil acesso pelo interior do hospital, aos doentes de ambulatório, assim como acesso pelo exterior para os movimentos de cargas e descargas. É possível distinguir as diversas áreas de funcionamento da farmácia hospitalar, nomeadamente, seleção e aquisição, receção e armazenamento, distribuição (por stocks nivelados, distribuição em dose unitária, distribuição em ambulatório, distribuição em circuitos especiais), farmacotécnica, farmácia clínica, farmacocinética clínica, farmacovigilância, ensaios clínicos, informação do medicamento e comissões técnicas.

Os horários de funcionamento dos SF asseguram uma cobertura em presença física entre as 9 e as 22 horas e em regime de prevenção entre as 22 horas e as 9h do dia seguinte.

Uma das partes mais importantes para o correto funcionamento dos SF do CHUCB são os recursos humanos. A equipa é constituída por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), assistentes operacionais (AO) e um administrativo. A direção técnica está a cargo da Dr.^a Maria Olímpia Fonseca.

2. Gestão e Organização dos Serviços Farmacêuticos do CHUCB

A gestão dos SF envolve atividades com gestão de recursos humanos e materiais do centro hospitalar. Os recursos humanos estão a cargo da Direção Técnica e os recursos materiais são geridos por farmacêuticos afetos ao setor de aquisições e logística.

O setor de aquisição e logística dos SF trabalha na seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição dos produtos farmacêuticos como medicamentos e dispositivos médicos. Sendo assim, o principal foco deste setor da farmácia hospitalar é garantir que todos os utentes têm na disponibilidade adequada e no tempo certo, os bens de melhor qualidade e aos custos mais baixos. [1]

O trabalho realizado por este setor é informatizado quase na sua totalidade usando a parte logística do *software* do Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), que é compatível com o S-clínico Hospitalar, usado pelos serviços clínicos (SC) do CHUCB. Toda a informação sobre os movimentos de artigos de saúde através dos armazéns dos SF, ao longo dos anos, estão registados em suporte eletrónico.

Relativamente ao espaço físico do setor de aquisições e logística, este setor possui um gabinete administrativo, onde o farmacêutico responsável pelas aquisições gere as tarefas desta área, um armazém central de medicamentos, um armazém de produtos inflamáveis, um armazém para produtos de elevado volume, uma sala para aprovisionamento de antissépticos e desinfetantes, uma câmara frigorífica para medicamentos que necessitam de ser armazenados a baixas temperaturas, um armazém de quarentena para produtos que aguardam a sua destruição e vários armazéns avançados deslocalizados do SF (distribuição por carros de serviço e *Pyxis*TM).

2.1. Sistema de Aprovisionamento

A aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos usados em âmbito hospitalar, passa obrigatoriamente pelas tarefas do farmacêutico do setor de aquisições e logística. [1] No caso em específico do CHUCB, o

farmacêutico responsável pelo setor de aquisições e logística é membro integrante da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT).

Uma das bases de decisão para o setor de aquisição e logística na introdução de novos fármacos no Guia Farmacoterapêutico (GFT) é o Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) criado pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT). [1] No GFT estão registados todos os medicamentos e produtos de saúde que se encontram disponíveis para prescrição médica e uso dentro do CHUCB. Este documento vai sofrendo alterações à medida que são introduzidos novos fármacos e retirando outros, encontrando-se disponível para consulta por parte dos profissionais de saúde na aplicação informática. [4]

Para a introdução do medicamento no GFT do centro hospitalar, o clínico proponente deve preencher um impresso próprio para o efeito e entregar no secretariado da CFT, após ter sido dada autorização pelo diretor do serviço em que o clínico se insere. Esta documentação é analisada pela CFT que avalia se é necessária ou não mais informação para emitir o seu parecer. Após a avaliação, a CFT emite um parecer referente ao pedido de introdução. [4] Também é possível retirar um medicamento do GFT através de um processo semelhante ao descrito.

Neste contexto, durante o meu período de estágio neste setor, surgiu um pedido de inclusão de uma associação de lamivudina + dolutegravir (*Dovato*®). Dada esta situação foi-me pedido que analisasse alternativas terapêuticas, já existentes no GFT e FNM, quanto à composição, uso terapêutico e custos, de modo que o farmacêutico pudesse levar para a reunião da CFT o máximo de informação recolhida sobre o medicamento.

Todos os dias, é realizado pelo Setor de Aquisição e Logística dos SF a emissão de um pedido de compra, por via eletrónica, aos Serviços de Logística Hospitalar. Para se efetuar o pedido de compra, o farmacêutico responsável pelo setor de aquisição recorre ao *software* SGICM, para averiguar a situação do ponto de encomenda de cada artigo.

Os pontos de encomenda são criados e atualizados com base nos consumos de períodos fixos que variam com o tipo de artigo, que tem em conta a média de consumo mensal do ano em curso e o consumo do mês anterior. Também é possível fazer uma avaliação contínua dos indicadores de gestão como os stocks máximos e

mínimos, quantidades a adquirir e o ponto de encomenda. Assim, sempre que um produto atinja o ponto de encomenda ou se encontre abaixo dele o *software* sugere a sua aquisição numa quantidade de forma a evitar ruturas de stock.

No CHUCB, outro dos critérios a ter em conta é a análise ABC, uma ferramenta útil na gestão de stocks, que caracteriza os produtos segundo o seu valor monetário (classificação qualitativa) ou segundo as existências presentes no armazém (classificação quantitativa). Sendo assim, os produtos de classe A representam 20% do número total de artigos presentes no armazém do SF mas equivalem a 80% do seu valor monetário. Os artigos de classe B representam 15% do valor económico e cerca de 20 a 25% das existências em armazém. Finalmente, os artigos da classe C contribuem apenas com 5 a 10% do valor monetário, mas a maioria dos artigos armazenados no SF pertencem a esta classe (60 a 65%). Em forma de resumo, este sistema de classificação permite identificar os produtos em que o stock necessita de ser gerido com bastante cuidado (classe A). Essa gestão cuidadosa engloba um controlo apertado das existências, das condições de armazenamento e medidas que possam diminuir o risco de eventuais prejuízos. Outros fatores como a sazonalidade de consumo, o espaço físico para o armazenamento e as suas limitações devem ser levados em conta pelo farmacêutico no momento de decisão de aquisição de cada artigo.

Analisada a situação de cada produto individualmente e posteriormente validada, o pedido de compra é enviado por correio eletrónico ao SLH, que emite a respetiva nota de encomenda e escrutinada pelo Conselho de Administração do CHUCB. Sendo posteriormente, enviada aos fornecedores. [5] Se se tratar de uma encomenda normal, o pedido é satisfeito sendo a encomenda entregue num prazo de 7 dias úteis. No entanto, se o pedido for urgente, a encomenda é recebida dentro de um prazo de 48 horas úteis.

Em relação aos gases medicinais, o farmacêutico efetua o pedido de compra ao SLH, após sinalização pelo Serviço de Instalações e Equipamento (SIE). [6]

2.2. Sistemas e Critérios de Aquisição de Medicamentos

A aquisição pode ser feita através de aquisições centralizadas, recorrendo a concursos públicos de aprovisionamento dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), ou por compra direta. Os concursos públicos possuem contratos que estão publicados para consulta *online* no Catálogo e Aprovisionamento Público da Saúde (CAPS) e apenas são acessíveis aos fornecedores e hospitais. [7] Estes concursos centralizados permitem poupar às instituições hospitalares um grande processo burocrático durante a aquisição permitindo a disponibilidade de produtos em condições consideradas mais vantajosas.

No entanto, se os medicamentos que o centro hospitalar pretender adquirir não pertencerem aos produtos que são englobados pelas listagens do CAPS, estes podem ser obtidos através de concursos de contratualização limitadas, que são responsabilidade do CHUCB. [8] Os hospitais podem ainda adquirir produtos por outros métodos, nomeadamente, negociação direta com os fornecedores ou compra direta à empresa detentora da Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Em situações ocasionais, podem ocorrer ruturas de stock por atraso da entrega ou consumos anormais de um determinado tipo de produto devido às alterações nos perfis de doentes que o hospital recebe. Nestas situações de urgência, os SF recorrem a um fornecedor ou a farmácias comunitárias locais, de modo a suprir estas necessidades. Se os produtos em rutura de stock forem de uso exclusivo hospitalar, o centro hospitalar pode realizar pedidos de empréstimo a outros centros hospitalares, que são posteriormente devolvidos ou creditados.

Para a aquisição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) e benzodiazepinas, o farmacêutico encarregado desta tarefa deve preencher o “Anexo VII” de forma eletrónica no SGICM que posteriormente é enviado em conjunto com a nota de encomenda para o fornecedor. [8]

2.2.1. Autorização de Utilização Excepcional

O processo de pedido de Autorização de Utilização Especial (AUE) é iniciado sempre que se pretende utilizar um medicamento que não possui AIM em Portugal ou um medicamento que não é titular de AIM. [9]

Os pedidos de AUE são apresentados ao INFARMED, pelo diretor clínico, segundo justificação fundamentada com bibliografia e os dados do doente que possibilitam a utilização do medicamento, e um parecer da CFT. A decisão de autorizar ou não autorizar a utilização do medicamento cabe ao INFARMED que delibera sobre o caso. Nos casos em que é emitida uma autorização, esta é enviada pelos SF ao laboratório representante do medicamento para que este possa ser fornecido. Estes pedidos são úteis para a prevenção, tratamento e diagnóstico de determinadas patologias nas quais exista um benefício clínico comprovado, apesar deste tipo de medicamentos não possuir uma alternativa terapêutica em Portugal. É essencial que tenham AIM noutra país ou que existam pelo menos ensaios que comprovem a segurança e eficácia no decorrer do pedido de AIM. [9,10]

2.3. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos

A receção e registo da entrada de medicamentos e de produtos de saúde no CHUCB é da responsabilidade dos Serviços de Logística Hospitalar (SLH). Um técnico dos SLH confronta a guia de remessa com a nota de encomenda e elabora um guia de receção. Seguidamente, os produtos são encaminhados para os SF, num local comum aos dois serviços, com acesso ao exterior, o que facilita as cargas e descargas. Este local, no entanto, apesar de separado do armazém central da farmácia é-lhe facilmente acedido. Este espaço é composto por uma bancada, um frigorífico onde devem ser armazenados os artigos termolábeis de cadeia de frio enquanto aguardam o processo de conferência. Existem também prateleiras sinalizadas com fita vermelha e branca que indica uma zona destinada a medicamentos citotóxicos. No caso de ocorrer algum derrame, deve-se recorrer ao *kit* de derrames que obrigatoriamente está presente na área de conferência. Os medicamentos inflamáveis também são colocados de imediato na sala com as condições apropriadas e conferidos com prioridade. [11]

Seguidamente, habitualmente pelo período da tarde, é efetuada uma conferência conjunta entre um técnico do SLH e um TSDT responsável no armazém central. Os artigos a conferir são acompanhados por duas guias de receção de encomenda, avaliando-se se o produto corresponde ao pedido (conferência qualitativa) e às quantidades pedidas (conferência quantitativa). Durante a conferência, é ainda verificado o lote, prazo de validade, bem como as condições de transporte. É importante referir que durante o processo de conferência existe um sistema que tem como objetivo evitar a entrada de medicamentos falsificados no circuito legal, tal como evitar falsificações. Este sistema baseia-se na leitura ótica de um código QR que consiste nas embalagens, que é composto pelos seguintes

elementos: código do produto, número de série, lote, data de validade e número de registo. [12] Caso seja detetada alguma inconformidade na verificação, esta deve ser comunicada com o objetivo da sua resolução, ou culminar com a devolução do produto farmacêutico. No final do processo, a guia de receção é assinada pelo TSĐT com uma das cópias arquivadas nos SF e a outra retorna ao SLH. [11]

Produtos pertencentes ao circuito especial de hemoderivados, estes devem ser acompanhados pelo Certificado de Autorização de Utilização do Lote (CAUL) emitido pelo INFARMED, e os MEP devem ser acompanhados por um duplicado do Anexo VII. Todos estes documentos servem para garantir que o produto rececionado segue as especificações necessárias para o seu uso seguro. Concluindo, os medicamentos com um prazo de validade a expirar dentro de 6 meses na data da receção só podem ser rececionados com autorização do farmacêutico responsável pelo setor de aquisição ou pela direção do serviço após ter sido estudada a viabilidade do consumo. [11]

2.4. Condições Gerais de Armazenamento

Após a receção e conferência, os medicamentos e outros produtos de saúde devem ser acondicionados de forma segura em espaços que garantam as condições necessárias para a conservação de cada artigo. [1] De uma forma geral, os medicamentos devem encontrar-se protegidos da luz solar direta, com uma humidade inferior a 60% e a temperaturas que não ultrapassem os 25°C. [3]

Os SF do CHUCB são compostos por vários armazéns, sendo o principal, o armazém central, que comporta a maioria dos produtos que não necessitam de condições especiais de armazenamento para a conservação do artigo. A partir deste armazém é realizada a distribuição para os armazéns periféricos dos SF e dos SC. Os medicamentos são armazenados em armários de prateleiras rolantes, que são divididas em artigos de uso geral e outras subdivisões por grupo mais específicos (antibióticos, anestésicos, medicação para o ambulatório, formas para uso oftálmico, material de penso, leites para pediatria, produtos para estomatologia e anticoncepcionais). [13] Todos os produtos de alimentação entérica e parentérica são armazenados em estantes independentes do armário.

Os medicamentos estão organizados por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI), por ordem crescente de dosagem e segundo o princípio “*First expire, First out*” (FEFO), ou seja, por prazo de validade. Este tipo de organização permite que os artigos com uma validade menor sejam consumidos primeiro. Para facilitar o

armazenamento existem várias medidas tomadas para evitar trocas de medicamentos, sendo assim as prateleiras seguem regras de sinalização. Os medicamentos “*Look-Alike, Sound-Alike*” (LASA), que possuem uma fonética ou uma escrita semelhante, são identificados no local de armazenamento, com alteração do grafismo na denominação, aplicando letras maiúsculas e sublinhado em sílabas que podem causar alguma confusão. Em casos de semelhança entre embalagens de medicamentos, a prateleira é identificada com um sinal STOP. Os medicamentos potencialmente perigosos também se encontram devidamente assinalados com um triângulo amarelo e um ponto de exclamação. Em casos da mesma substância ativa estar presente em diferentes dosagens, sendo importante distinguir entre elas, os SF recorrem a uma sinalética com as cores vermelha, amarela e verde, que representam a apresentação com a dosagem mais elevada, a intermédia e a mais baixa. [14]

Todos os medicamentos devem estar devidamente rotulados, como tal, sempre que isto não se verifique ao nível da unidade, são rotulados antes do seu armazenamento. O TSĐT é responsável pela criação dos rótulos a serem colocados contendo a DCI, dosagem, via de administração, lote e validade, sendo o AO responsável pela rotulagem dos produtos.

2.5. Condições especiais de armazenamento

Os produtos termolábeis como as vacinas, insulinas, e alguns colírios, que necessitam de armazenamento em cadeia de frio são imediatamente acondicionados em câmaras frigoríficas que pertencem ao armazém central. A temperatura destas câmaras de refrigeração mantém-se entre os dois e os oitos graus sendo verificadas e registadas regularmente. Normalmente, estes produtos que possuem condições especiais de armazenamento têm um preço muito elevado, tendo assim um impacto económico muito grande. Para salvaguardar as suas condições de conservação, as câmaras em que estão armazenados emitem alarmes sonoros assim que a temperatura no seu interior sai do intervalo, no caso de existirem problemas de refrigeração. [1,3]

Os medicamentos inflamáveis encontram-se numa secção à parte do armazém central. Esta sala é protegida por um corta-fogo, um sistema de ventilação, paredes interiores resistentes ao fogo, detetor de fumo e rebordo levantado na porta que impede eventuais derrames de líquidos. Para permitir a atuação em caso de acidentes, está disponível um chuveiro de emergência e um extintor no exterior do armazém de medicamentos inflamáveis. [3, 15]

Os Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) têm um circuito especial de distribuição, pelo que estão armazenados num cofre metálico com dupla fechadura separado dos restantes produtos do armazém central. Estes medicamentos são submetidos a um controlo rigoroso. [1,3]

As matérias-primas são armazenadas no laboratório de farmacotecnia. Estes artigos vêm acompanhados pelo seu boletim de análise e a ficha da matéria-prima. Estão organizadas de acordo com as suas condições ambientais exigidas e incompatibilidades. Todos os meses, avaliam-se as quantidades existentes, a integridade e a caducidade das mesmas. [16]

Após serem conferidos, os medicamentos citotóxicos são imediatamente acondicionados para o setor de farmacotecnia, onde estes são armazenados em estantes com prateleiras invertidas para impedir alguns derrames. Estas prateleiras seguem as mesmas regras de organização segundo a sinalética para evitar erros na identificação de medicamentos.

Os materiais injetáveis de grande volume e desinfetantes, devido às suas elevadas dimensões, possuem uma sala própria para o seu armazenamento. [3]

3. Distribuição

O processo de distribuição de medicamentos, tem como objetivo garantir o acesso seguro do medicamento correto, de acordo com a prescrição solicitada, para cada e todos os doentes do hospital. [1]

O armazém central dos SF distribui medicamentos para os armazéns periféricos do CHUCB situados nos diversos Serviços Clínicos. Os Serviços Farmacêuticos possuem diversos tipos de distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde que são distribuídos para os restantes serviços, nomeadamente reposição por níveis através do sistema semiautomático *Pyxis*TM, distribuição em dose unitária e em ambulatório.

Nas próximas secções irão ser descritos os sistemas de distribuição realizados, começando pelo sistema de distribuição clássica, seguido do sistema de distribuição por stoks nivelados. Durante o estágio observei e tive a oportunidade de colaborar nos sistemas mencionados. [13]

3.1. Distribuição Clássica

A distribuição tradicional inicia-se no armazém central a partir de uma requisição eletrónica do enfermeiro-chefe de um determinado SC. Este pedido tem por base os produtos farmacêuticos (soluções injetáveis de grande volume material de penso, antissépticos e desinfetantes) e stocks previamente definidos entre os SC e os SF. Uma vez gerada na aplicação, a requisição é impressa e enviada pelo TSDT ou AO afeto ao armazém central. [13]

Os vários SC têm calendarizados um ou dois dias úteis por semana, nos quais podem emitir os seus pedidos. Além disso, os pedidos efetuados até às 14h00 são atendidos no próprio dia, e os que são efetuados depois dessa hora, serão preparados apenas no dia útil seguinte, à exceção de pedidos urgentes. [13]

Após a preparação, todas as requisições são conferidas quer qualitativamente quer quantitativamente pelo TSDT responsável. Nesta fase, procede-se ao registo informático ou através do PDA, um dispositivo informático móvel, da saída de produtos do armazém. [13] Quando os medicamentos chegam ao SC que os solicitou, estes também são conferidos por parte do enfermeiro, para garantir que tudo o que chega corresponde ao que foi solicitado. Este processo minimiza eventuais erros que possam surgir da conferência feita pelo TSDT. [13]

Durante o meu período de estágio, enquanto estive no armazém, eu tive a oportunidade de preparar diariamente a medicação solicitada pelos diversos serviços clínicos, mais especificamente o serviço de gastroenterologia. A medicação e os restantes eram acondicionados em sacos e caixas de plástico para o efeito. Também tive a oportunidade de ajudar na reposição do armazém da sala de preparação de Distribuição Diária Individual em Dose Unitária.

3.2. Distribuição por stocks nivelados

Como no sistema anteriormente descrito, na reposição por stocks nivelados é gerado um perfil quantitativo e qualitativo de consumos para um determinado SC. [13] Este sistema tem a vantagem de permitir a manutenção de medicamentos utilizados nos diferentes SC por um armazenamento sob a forma de carregamento e troca de carros ou através de ou através de sistemas semiautomáticos (*Pyxis*TM).

3.2.1. Distribuição por carregamento e troca de carros

Os carros de reposição de stocks nivelados são pequenos armazéns móveis que se encontram nas unidades de SC da Unidade de Cirurgia de Ambulatório, Urgência Obstétrica, Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER) e Neonatologia. Todos os carros têm uma composição fixa e são repostos com uma periodicidade estabelecida entre os SF e os SC. [1,13]

No dia e no horário definido, os carros são transportados até à farmácia hospitalar por um AO do seu SC respetivo, onde são verificadas as existências e os artigos que necessitam de reposição. Depois de verificadas as quantidades carregadas, o carro é transportado aos serviços que possuem o carro por um AO dos SF até ao SC respetivo. [13] A reposição do stock dos carros está a cargo de um TSDT afeto ao armazém que tem como função garantir que os stocks estão organizados por ordem alfabética de DCI, corretas condições de conservação e prazos de validade segundo o critério FEFO.

Na UAVC e UCI a medicação necessita de se encontrar constantemente disponível pelo que estes SC possuem dois carros. Em dias específicos, os carros são trocados sendo que um permanece nos SC e o outro é enviado para os SF para ser preparada a medicação a ser reposta. O carro é preparado e repostado no dia anterior à troca. [13]

Os artigos carregados nos carros são imputados, através do PDA, ao serviço ao qual pertence o carro por leitura ótica do código de barras existente nas suas gavetas. No final de cada mês, o prazo de validade dos produtos que constituem os stocks dos carros são verificados e caso se confirme alguma inconformidade, esse produto será retirado. [13]

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de auxiliar o TSDT na reposição do stock de um carro pertencente aos Serviços da UAVC.

3.2.2. Distribuição através do sistema semiautomático *Pyxis*TM

O sistema *Pyxis*TM é um sistema de distribuição semiautomático que consiste num armário com gavetas, anexado a um ecrã, que é controlado eletronicamente através de um computador localizado no armazém central. Sendo assim, uma das vantagens é a de que é possível monitorizar o stock existente em cada SC.

Os profissionais de saúde para aceder ao equipamento devem efetuar o login com o respetivo número mecanográfico e uma leitura biométrica da sua impressão digital. Posteriormente, o profissional de saúde seleciona o doente e a medicação que deseja administrar. Desta forma, um consumo do doente é gerado automaticamente no equipamento. [13]

O sistema está disponível atualmente no Bloco Operatório, na Urgência de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD), na Urgência Geral e na Urgência Pediátrica. [8]

Este sistema tal como os descritos anteriormente, requer que o stock por cada medicamento seja previamente definido. Além do stock máximo e mínimo, também é necessário definir a periodicidade de reposição de acordo com o perfil de consumo. [17]

As reposições dos *Pyxis*TM são efetuadas dias estabelecidos, para o stock máximo. Esta é uma tarefa que é da responsabilidade de um TSDT. [17] Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de participar no processo de reposição. O processo inicia-se com a impressão da lista de produtos necessários para reposição. Seguidamente, foi preparada a medicação e transportada ao SC requisitante. No SC, para aceder ao equipamento foi necessário que o TSDT efetua-se a sua identificação através da leitura da sua impressão digital. Após este passo, o técnico deve selecionar os medicamentos a repor e o sistema abre automaticamente as gavetas compartimentadas. No ecrã era indicado o número de unidades a repor e o prazo de validade mais curto entre as unidades que se encontram no interior da gaveta.

No controlo de validades, todos os meses, é emitida uma lista com os produtos de saúde cujo prazo de validade expira no próprio mês. Se os produtos expirarem a sua validade, os artigos são recolhidos.[17]

A reposição de estupefacientes e benzodiazepinas e psicotrópicos no sistema semiautomático de distribuição é feita pelo farmacêutico residente e, portanto, de forma independente do circuito de distribuição descrito. [17]

O sistema apresenta benefícios como a possibilidade de rastrear os consumos de medicamentos para cada doente individualmente e os operadores devolvidos, possibilita um maior controlo de stocks, permite uma minimização de erros e no momento de administração.

3.3. Distribuição Individual em Dose Unitária

O Despacho de 30 de setembro de 1991 declara um imperativo legal o sistema de distribuição individual em dose unitária. [18] A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) visa aumentar a segurança do circuito do medicamento, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico do doente, diminuir o risco de interações, racionalizar melhor a terapêutica, atribuir mais corretamente os custos e reduzir o tempo de trabalho dos enfermeiros destinados à gestão e prescrição dos medicamentos. [1] Habitualmente, a medicação é preparada de forma individualizada para cada doente para um período de vinte e quatro horas, ou seja, um dia. A sexta-feira é o dia em que se prepara a medicação para um período de setenta e duas horas. Isto faz com que se garanta a medicação para os doentes em internamento durante o fim-de-semana.

Em relação a este setor dos SF, ele é constituído por duas áreas principais, sendo que uma delas engloba a sala de validação de prescrições médicas e a outra área é a sala de preparação de medicação.

O processo de DIDDU inicia-se com a transcrição e validação da prescrição médica, após receção da mesma. O farmacêutico para validar a prescrição médica deve procurar por possíveis duplicações, possíveis doses, vias ou frequências incorretas, possíveis interações, possíveis alergias, cumprimento do Guia Farmacoterapêutico (GFT) do CHUCB e prescrição de antibióticos sem preenchimento da respetiva justificação quando esteja protocolado. [18]

Caso esteja tudo conforme, a prescrição é validada. Caso se verifique alguma dúvida, o farmacêutico deverá contactar o médico assistente do doente, ou o médico de serviço, para expor as suas dúvidas acerca do tratamento prescrito e verificar se não se trata de nenhum erro. [18] A sala onde são validadas as prescrições é constituída por alguns manuais e guias farmacoterapêuticos, algumas secretárias com computadores.

Os medicamentos apenas são preparados depois da validação de todas as prescrições médicas pelo farmacêutico. Após a validação, os Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) geram um mapa de distribuição por cada serviço de internamento na sala de preparação de dose unitária. Com a ajuda de Assistentes Operacionais (AO) distribuem a medicação pelas gavetas das cassetes de cada serviço. As gavetas são divididas por hora de toma em várias secções, que correspondem ao jejum/pequeno-almoço, almoço/tarde, jantar/noite e SOS em todos os SC de internamento, exceto no serviço de

psiquiatria em que estão organizados de forma diferente. As gavetas de DDIDU do serviço de psiquiatria são compostas por compartimentos que correspondem à manhã, almoço, tarde e noite/SOS. É importante referir que para evitar erros na distribuição através da troca de doentes ou de medicação, as gavetas são identificadas individualmente com os dados do doente como o nome, n.º do processo, serviço, n.º da cama e data. No caso de existirem dois ou mais nomes iguais entre doentes, nomes invulgares ou outras situações que possam causar confusão coloca-se uma etiqueta “Nomes idênticos” na identificação do doente. [18] Esta medida permite uma distribuição mais eficaz mesmo em situações que possam originar confusão aos próprios operadores.

Na preparação dos medicamentos a distribuir, sempre que possível, deve ser apoiada com equipamentos semiautomáticos, que no caso do CHUCB, são utilizados o Kardex e o FDS (do inglês “*Fast Dispensing System*”) [18]. O Kardex funciona através do movimento rotativo de prateleiras que possuem várias gavetas, em que cada uma delas possui um medicamento diferente. Sendo assim, mediante a informação que consta nos mapas de distribuição de cada SC, a máquina emite uma luz que sinaliza a gaveta que contém o medicamento necessário para o regime farmacoterapêutico de cada doente. Este sistema tem a vantagem de facilitar muito o trabalho dos TSDT dispensando-os de uma extensa procura nos stocks da sala de distribuição. Por outro lado, o FDS consiste num equipamento de embalagem de formas farmacêuticas orais (comprimidos e cápsulas). A medicação é reembalada em mangas transparentes de plástico que estão identificadas com o doente, a cama e o SC onde está internado.

Na situação atual, estes dois equipamentos permitem aos TSDT e aos AO dos SF reduzir os erros e custos relacionados com a dispensa de medicação para uma terapêutica individualizada. Permite libertar farmacêuticos e TSDT dos trabalhos rotineiros e promover a qualidade e segurança da terapêutica medicamentosa. [1] Uma das desvantagens mais importantes é a necessidade de parametrizações constantes quando são inseridos novos fármacos. Para além do FDS requerer parametrização para medicamentos por laboratório, dificultando o processo quando o fabricante é alterado. O facto de se utilizarem comprimidos ou cápsulas fora dos blisters faz com que os medicamentos armazenados no FDS tenham um prazo máximo de validade de 6 meses, também pode constituir um fator importante na reembalagem dos medicamentos distribuídos por este circuito.

No caso de medicamentos que não cabem nas gavetas das cassetes, eles são transportados à parte, numa caixa identificada para o efeito. Importa referir também que, quando são distribuídos medicamentos em formas farmacêuticas multidoses, como por exemplo os colírios, xaropes, soluções orais, estes são enviados apenas uma vez através do

sistema de DIDDU nas gavetas por permitirem várias administrações. Sendo assim, estes medicamentos em multidoses não são preparados nas cassetes dos dias seguintes.

Após a preparação da medicação, os TSDT realizam a verificação das cassetes a fim de evitar erros na distribuição. Quem realiza as conferências é sempre um TSDT diferente do que realizou a preparação da gaveta, permitindo uma verificação cruzada garantindo ainda mais qualidade ao serviço de distribuição ao minimizar erros feitos pelos TSDT.

Nos horários pré-definidos com os SC, os AO dos SF realizam as entregas das cassetes de medicação presencialmente nos dias úteis, exceto aos sábados, domingos e feriados que são responsabilidade dos serviços clínicos requisitantes o levantamento dos pedidos. Aquando da saída da medicação dos SF é imputado no sistema informático o consumo ao stock da farmácia. No momento de cada entrega dos módulos em cada SC, um elemento dos serviços clínicos recebe as cassetes transportadas. O AO dos SF deve recolher as cassetes usadas no dia anterior e os medicamentos que não foram administrados são devolvidos ao serviço farmacêutico. Estas devoluções são contabilizadas informaticamente no perfil do doente. Nos casos em que a medicação não vem identificada deve ser revertida ao serviço clínico em questão. [18]

Os pedidos de medicação urgentes são fornecidos de modo a assegurar a terapêutica até ao próximo envio de medicação, também sendo uma das responsabilidades deste setor. Estes pedidos podem ser preparados pelos farmacêuticos ou pelos TSDT e são entregues pelos AO dos SF em horários pré-estabelecidos. Fora do horário já descrito, o levantamento dos pedidos é da responsabilidade dos SC requisitantes, a não ser que seja possível os serviços farmacêuticos enviarem a medicação pelo sistema de vácuo.

A conciliação de medicação que o doente toma habitualmente, ou seja, no domicílio, com a do internamento, no momento da alta, é outra atividade feita pelo farmacêutico neste setor. Esta prática dos SF é designada como reconciliação da medicação (RM). A RM é um serviço clínico prestado pelo farmacêutico que consiste na resolução de discrepâncias / Problemas Relacionados com o Medicamento (PRM) encontrados, de modo a prevenir eventos adversos evitáveis. Esta prática tem a vantagem de minimizar os erros de medicação, melhoria na tomada de decisões terapêuticas, prevenção de complicações em doentes crónicos, e melhoria na comunicação entre profissionais de saúde e outras pessoas envolvidas no tratamento do doente. [19] Durante o período de estágio, tive a oportunidade de participar de forma ativa na pesquisa de informações pertinentes para o processo de RM tal como antecedentes pessoais relevantes para o caso, patologias, causa de internamento, e o historial medicamentos do doente. A seguir, efetuava a conferência de medicação,

análise de parâmetros bioquímicos (concentração sérica de creatinina, hemoglobina, taxa de filtração glomerular (TFG) e PCR), detecção de equívocos e a sua correção.

Diariamente ao realizar esta atividade, detetei algumas discrepâncias e incoerências nos perfis farmacoterapêuticos. Relacionado com o ajuste de doses, detetei que a dose habitual de lorazepam de um paciente no domicílio (1mg) era menor do que a que tinha sido prescrita no internamento (1,5mg), aparentemente sem justificação nenhuma. Em relação a erros de medicação detetei que um doente da gastroenterologia estava medicado com três antidepressivos da mesma classe terapêutica (sertralina, trazodona, mirtazapina). O médico foi chamado a reavaliar a situação e substituiu sertralina por escitalopram. O que fez com que a interação continuasse pois têm o mesmo mecanismo de ação, no entanto os horários em que tomava cada um deles foi espaçado ao máximo para evitar interações graves. Também detetei o caso da ausência da levotiroxina num paciente com hipotireoidismo e que no internamento não estava a ser administrada. Realizei a detecção de interações importantes, como a interação entre o lansoprazol e a digoxina em que o aumento do pH gástrico leva a um aumento da exposição do doente à digoxina o que pode levar aos efeitos secundários provocados por intoxicação. Sendo assim, a resolução encontrada foi trocar o lansoprazol pelo sucralfato. Segundo estes exemplos, o farmacêutico tem um papel importante no estabelecimento de regimes terapêuticos seguros para o doente otimizando a sua eficácia e deve saber utilizar todas as ferramentas ao seu dispor para aconselhar o médico e outros profissionais de saúde sempre que necessário.

3.4. Distribuição a Doentes em Ambulatório

De um modo geral, a distribuição em farmácia de ambulatório permite a dispensa gratuita de medicamentos aos doentes, provenientes de consultas externas e hospital de dia. Com menos frequência e apenas quando se justifica, a cedência de medicamentos pode ser dada a doentes de internamento no momento da alta, para completar os tratamentos no seu domicílio (ex.: tratamentos com medicamentos de dispensa ou uso exclusivo hospitalar), ou em casos excepcionais a doentes atendidos no serviço de urgência. [20]

A existência de uma farmácia em regime de ambulatório permite um maior controlo e vigilância de terapêuticas com efeitos secundários que se podem revelar críticos se não for acompanhada de mais de perto por profissionais de saúde. Portanto, a equipa de farmacêuticos responsáveis pela farmácia de ambulatório tem como responsabilidade

promover a adesão do doente à terapêutica, de fornecer as informações necessárias para uma utilização correta dos medicamentos, bem como acerca dos efeitos secundários, de proporcionar um serviço de farmacovigilância ativa junto das equipas multidisciplinares de profissionais de saúde e do doente. Outro dos motivos a que se atribui fulcral importância à farmácia em regime de ambulatório é o facto de que muitos dos medicamentos dispensados nesta área dos serviços farmacêuticos recebem uma comparticipação na totalidade do seu valor. [20]

A farmácia em regime de ambulatório do CHUCB funciona no Centro Hospitalar Pêro da Covilhã e no Centro Hospitalar do Fundão. A farmácia em regime de ambulatório encontra-se disponível, no Hospital Pêro da Covilhã de segunda a sexta das 09h00 às 17h00, e no Hospital do Fundão à segunda e quinta-feira das 10h00 às 13h00 e das 14h00 às 16h00. [20]

As patologias tratadas em ambulatório encontram-se legisladas em despachos e portarias, mas também pode abranger patologias que foram autorizadas segundo um parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) ou Conselho de Administração (CA) do hospital. Em relação às patologias legisladas, estas são, nomeadamente:

- Foro oncológico;
- Insuficiência renal crónica;
- Doentes Seropositivos (Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH));
- Esclerose Múltipla e Esclerose Lateral Amiotrófica;
- Hepatite C;
- Hemofilia;
- Planeamento Familiar;
- Hormona do crescimento;
- Tuberculose;
- Artrite Reumatoide;
- Entre outros. [20]

Ainda é cedida medicação para algumas patologias não legisladas:

- Hipertensão pulmonar;
- Hepatite B;
- Osteoporose grave;
- Transplante hepático e do intestino;

A única situação em que doentes externos, vindos de instituições públicas ou privadas, recebem a sua medicação do serviço de ambulatório encontra-se ao abrigo da Portaria n.º48/2016, de 22 de março. Esta portaria define um regime excepcional de comparticipação para os medicamentos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas, nas quais o médico deve mencionar este regime. No momento de dispensa, o doente deve estar acompanhado da prescrição eletrónica impressa, onde vem indicado o número de consulta certificada do centro prescritor. A prescrição tem de ser transcrita para o sistema informático e o registo dos doentes abrangidos pelo regime de comparticipação da Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, preenchido, para ser enviado todos os meses pelos SF ao INFARMED. [21]

A sala de atendimento é composta por duas secretárias, equipadas com um computador cada, um arquivo onde é colocada alguma documentação, nomeadamente termos de responsabilidade assinados, folhetos informativos sobre os medicamentos dispensados e impressos de fármacos hemoderivados. Tem ainda um contentor que permite o descarte de materiais perfurantes.

A organização de medicamentos na farmácia de ambulatório, os que devem ser armazenados no frio são guardados num sistema de refrigeração constituído por dois frigoríficos com uma monitorização contínua de temperatura. Os estupefacientes, psicotrópicos, e as benzodiazepinas e alguns derivados do sangue estão em cofres de fechadura dupla e os restantes estão armazenados em compartimentos em armários de metal. Um destes armários é designado para a unidade de psiquiatria. Os fármacos, na sua maior parte encontram-se ordenados segundo a sua DCI e também por dosagem.

Além dos armários de armazenamento apresentados, o setor de ambulatório possui um equipamento de dispensa semiautomático, o *Consis*. Na minha opinião, o *Consis* apresenta como vantagens uma procura mais rápida pelo medicamento e permitir menos erros no momento da dispensa, tornando o serviço mais eficiente. No entanto, a envergadura do equipamento ocupa quase metade do ambulatório, necessita de ser parametrizado constantemente e nem sempre pode ser usado, porque existem medicamentos que necessitam de ser armazenados no frio, e algumas caixas não são passíveis de serem armazenados neste local devido à dimensão das embalagens ou a configuração do equipamento para esse efeito.

Durante o meu período de estágio, observei vários atendimentos e constatei que o farmacêutico tem uma grande responsabilidade em promover a adesão do doente à terapêutica fornecendo toda a informação necessária. Sendo assim, é de sublinhar o facto

de que existe uma necessidade constante de atualização de conhecimentos por parte do farmacêutico de ambulatório para conseguir acompanhar corretamente os seus pacientes com uma perspectiva mais personalizada. A dispensa de medicação em regime de ambulatório apenas pode ser feita após a apresentação de prescrição eletrónica emitida pelo médico do CHUCB, salvo o caso mencionado na Portaria n.º48/2016, de 22 de março. A prescrição deve ter os seguintes elementos:

- a. Identificação do doente e o número de beneficiário;
- b. Identificação do médico prescriptor;
- c. Data de emissão;
- d. Designação de medicamentos (por substância ativa), dose forma farmacêutica e número de unidades a dispensar bem como duração do tratamento. [20]

No início da dispensa, o farmacêutico procede à validação da prescrição onde se identificam os dados do utente (nome, número do processo, centro de custo, e número de beneficiário) e do médico (nome e número na Ordem profissional), a DCI dos medicamentos prescritos, a dose, a posologia, forma farmacêutica e o número de unidades a dispensar de acordo com a duração prevista do tratamento ou a data da próxima consulta. Em caso de qualquer dúvida que surja por parte do farmacêutico deve ser contactado o médico prescriptor. [20] Se tudo estiver de acordo com a conformidade, segue-se a preparação e a cedência. A dispensa de fármacos é uma etapa em que o farmacêutico tem a responsabilidade de informar o utente sobre a correta utilização do medicamento. Para este efeito, uma esquematização em passos pode levar a um atendimento padronizado e ao mesmo tempo personalizado focando-se nas necessidades terapêuticas de cada indivíduo. Esta etapa pode ser vista como um processo feito por vários passos:

- a. Apresentação de prescrição médica;
- b. Validação da prescrição médica;
- c. Verificar autorização da prescrição;
- d. Preparação da medicação;
- e. Conferência da medicação;
- f. Cedência de informação necessária ao doente sobre o medicamento;
- g. Dispensa da medicação através da sua saída no sistema informático. [20]

Sempre que o doente recebe a medicação pela primeira vez em regime de ambulatório, de preferência, este deve sempre dirigir-se aos SF, acompanhado pelo seu documento de identificação ou número de utente. Todavia, por vezes a primeira dispensa da medicação pode ser dispensada ao cuidador ou ao familiar por incapacidade do próprio

doente. As próximas dispensas podem ser cedidas a cuidadores, familiares com contacto com o doente, ou até mesmo ao próprio.

O farmacêutico presta informação verbal, nomeadamente a posologia, via e modo de administração e armazenamento, bem como os possíveis efeitos adversos que poderão ocorrer. Poderá ainda prestar medidas não farmacológicas que possam ajudar o doente no seu tratamento, lembrando o quão importante é a sua adesão à terapêutica. [20] O farmacêutico disponibiliza, em cada primeira dispensa, um folheto informativo.

É importante lembrar que a informação dada ao doente deve ter em conta a sua literacia em saúde e de que pode ser reforçada com pictograma ou informação escrita em etiquetas ou folhetos informativos, cuja elaboração é responsabilidade do farmacêutico do ambulatório. [20] Como indicador de qualidade, os folhetos informativos são revistos de 3 em 3 anos de modo a garantir a sua atualização em relação ao conhecimento do medicamento presente no respetivo folheto informativo. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de efetuar revisões nos folhetos informativos de Baricitnib (*Olumiant* ©) e de Defasirox (*Exjade* ©).

Ainda na dispensa de medicamentos, o farmacêutico deve responsabilizar o doente em relação à utilização da sua terapêutica, referindo as consequências que podem surgir por incumprimento do regime terapêutico, a não comparência às consultas ou perda/roubo dos medicamentos. Por todos estes motivos, o doente deve assinar um termo de responsabilidade. [20]

Para além do processo de dispensa de medicamentos, o farmacêutico de ambulatório tem a tarefa de conferir todas as cedências no dia seguinte à dispensa, tendo em atenção ao medicamento e à quantidade cedida, e ao grupo ao qual se imputou a medicação, lote e número de imputação. [20] Adicionalmente à conferência, durante o estágio tive a oportunidade de realizar o seguimento farmacoterapêutico dos doentes com terapêuticas que necessitam de um acompanhamento mais apertado, tais como os medicamentos biológicos, esclerose múltipla, VIH, Vírus da Hepatite B (VHB), Vírus da Hepatite C (VHC), tuberculose, e antipsicóticos. Este seguimento permite uma maior monitorização de patologias crónicas e de fármacos com elevado valor económico. [20] No contexto do seguimento farmacoterapêutico, durante o meu estágio, tive a tarefa de monitorizar individualmente os doentes num ficheiro de Excel© organizado por patologias e fármacos. Registei o dia em que foi efetuada a dispensa da medicação para cada utente e a data prevista do próximo levantamento. Os pontos positivos acerca deste processo é de que permite identificar doentes não aderentes e tomar as devidas medidas, também permite uma melhor gestão de stock e de encomendas.

Rotineiramente, semanalmente é realizado um pedido ao armazém central, de modo a efetuar a reposição de stock existente no ambulatório. Todas as quartas-feiras, é efetuada uma contagem dos produtos em ambulatório. Esta contagem feita pelos farmacêuticos/TSDT tem como objetivo verificar se existem discrepâncias entre o stock físico e o informático. [20]

Um dos pontos importantes acerca do ambulatório são os protocolos de dispensa de fármacos em proximidade que o CHUCB estabelece com outros hospitais. Um dos exemplos práticos é o protocolo que o centro hospitalar mantém com o Hospital de Santo António no Porto, em que se estabelece uma entrega mensal do medicamento, Tafamidis, aos seus doentes residentes no concelho da Covilhã diagnosticados com polineuropatia amiloidótica familiar, conhecida como “Doença dos Pezinhos”. Assim, os doentes não necessitam de se deslocar ao Porto mensalmente para continuar o seu tratamento.

3.5. Distribuição de Medicamentos em Circuitos Especiais de Dispensa

Os medicamentos sujeitos a controlo especial são os estupefacientes, psicotrópicos, benzodiazepinas e hemoderivados, cujo circuito está integrado no sector de ambulatório dos SF do CHUCB.

3.5.1. Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas

Devido à natureza dos efeitos dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), estes fármacos exigem um maior controlo e vigilância de modo a impedirem o tráfico ilícito deste tipo de substâncias para fins recreativos. O Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, estabelece o regime jurídico acerca do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, bem como a lista de medicamentos legislados por este documento [8]. As benzodiazepinas também estão incluídas neste circuito, pois medicamentos psicotrópicos e o seu uso recai sob o controlo legal deste Decreto-Lei. Sendo assim, os SF são identificados como os principais responsáveis pelo armazenamento e distribuição destes medicamentos no hospital.

Os stocks de MEP em cada serviço clínico são definidos de acordo com as suas necessidades. Encontram-se armazenados em cofre de fechadura dupla ou uma gaveta própria de um sistema semiautomático, o *Pyxis™* [22].

A cedência dos medicamentos é efetuada mediante apresentação do registo de administração realizado em impresso próprio, designado por “Anexo X” (Modelo n.º1509), de venda exclusiva da Imprensa Nacional Casa da Moeda, aprovado pelo INFARMED. [22] As folhas do livro de requisição são de formato A5, autocopiativas e constituídas por duas vias, o original e o duplicado. A requisição é feita pelos enfermeiros e deve ser validada pelo Diretor do Serviço ou substituto legal. Cada página corresponde ao movimento de uma substância ativa, numa determinada dosagem e forma farmacêutica, e poderá conter os registos de administração a vários doentes, que também devem estar devidamente identificados. [22]

Neste momento, o CHUCB encontra-se em processo de desmaterialização do circuito de MEP. Este circuito funciona em alguns serviços clínicos em que o pedido de MEP pelo SC aos SF segue sob uma guia eletrónica no SGICM. Quando o enfermeiro chega ao local onde é dispensado este tipo de medicamentos, o farmacêutico deve verificar os “pedidos pendentes na farmácia” que foram confirmados pelos médicos responsáveis por estes serviços para validar o pedido. Seguidamente, o farmacêutico faz a imputação do medicamento dispensado no SGICM com as seguintes informações do mesmo, nomeadamente, substância ativa, dosagem, quantidade dispensada e lote. Após a identificação do fármaco dispensado, o enfermeiro deve confirmar a dispensa cedendo o seu nome e número mecanográfico da instituição em conjunto com o nome e o número mecanográfico do farmacêutico responsável pela dispensa.

No momento de reposição de stock aos SC, o farmacêutico assegura-se de que os registos no “Anexo X” estão corretamente preenchidos. A coluna da quantidade é lavrada e registado o número total de unidades fornecidas, acompanhado sempre com o número do lote. Este processo é finalizado com a assinatura do farmacêutico responsável pela dispensa e o responsável pela receção. Em caso de desperdício, tem de se efetuar o registo na própria folha do “Anexo X”, e tem de ser assinado por dois enfermeiros. [8]

Nos serviços, que pelas suas características possuem um sistema de armazenamento *Pyxis™*, os MEP encontram-se armazenados dentro *Pyxis™*, sendo os farmacêuticos do setor ambulatorio responsáveis pela sua reposição no próprio SC, consoante o consumo efetuado. Na distribuição por *Pyxis™*, o “Anexo X” é substituído por listagens impressas do sistema, segundo autorização do INFARMED. [22]

Após a dispensa, o farmacêutico faz a imputação (informaticamente) dos MEP, sendo o registo efetuado ao serviço, identifica o serviço requisitante, a substância, a quantidade e o respetivo lote. Como nos hemoderivados, o número de imputação é registado na via original e no dia seguinte é feita a respetiva conferência. Trimestralmente, uma relação dos movimentos e MEP utilizados em tratamento médico é enviado ao INFARMED, segundo o modelo Mapa de Estupefacientes e Psicotrópicos, assinado pelo Diretor dos SF. [22]

Relativamente a este circuito de distribuição, à semelhança dos hemoderivados, tive oportunidade de colaborar na conferência das requisições do “Anexo X” dos MEP.

3.5.2. Medicamentos Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados são derivados do plasma humano, a partir de um conjunto de dadores [23]. Exemplos destes derivados são: a albumina humana, fatores de coagulação, antitripsina alfa-1, entre outros.

Segundo o despacho 1051/2000, de 14 de setembro, todos os atos de requisição clínica, distribuição aos serviços e administração de medicamentos derivados do plasma humano aos doentes têm de ser registados em impresso próprio (Modelo n.º1804, exclusivo da Imprensa Nacional – Casa da Moeda, S. A.), de modo a facilitar a identificação de relações de causalidade entre a administração destes medicamentos e a deteção de uma doença infecciosa transmissível pelo sangue. [23,24] O impresso referido é uma folha do tamanho A4, é constituído por duas vias, a “Via farmácia” e a “Via serviço” e por quatro quadros. O “Quadro A” refere-se à identificação do doente e do médico prescriptor. O “Quadro B” contém informações acerca da requisição do fármaco (medicamento, dose, frequência e duração do tratamento) e justificação clínica, sendo que a cada impresso equivale um fármaco que foi prescrito. Ao receber o pedido de cedência, o farmacêutico deve validar os dois quadros (Quadro A e B), após a validação pode preencher o “Quadro C”. Este quadro apresenta informações relativas à distribuição [23]. Fica registado no “Quadro C” o número de cedência (sequencial com as restantes dispensas de hemoderivados dos SF), o nome do medicamento a dispensar, o lote, o laboratório de origem, número de unidades e o número do CAUL do hemoderivado correspondente ao lote dispensado, emitido pelo INFARMED.

Após este processo, todos os medicamentos cedidos pelos SF são etiquetados com a identificação do doente e do serviço requisitante. Por fim, o recetor do derivado do plasma assina a folha confirmando a sua receção, e as vias “Farmácia” e “Serviço” são separadas. No caso de ser o próprio doente a levantar o hemoderivado, as respetivas vias ficam na farmácia. Caso seja um funcionário de serviço requisitante, a “Via Serviço” é posteriormente arquivada no processo do doente e enviada juntamente com o hemoderivado para o serviço e a “Via Farmácia” fica arquivada no dossier em ambulatório [23]. O arquivo em definitivo dá-se por questões de segurança e de potenciais doenças desconhecidas que possam vir a surgir daqui a uns anos.

Após a dispensa, o farmacêutico procede à imputação, por doente, do hemoderivado dispensado, no programa informático, anotado no impresso o número de registo dessa imputação e a sua conferência é realizada no dia seguinte. [23]

Durante o meu período de estágio neste setor, acompanhei o processo do circuito de hemoderivados, na respetiva conferência no dia seguinte à dispensa de hemoderivados.

3.5.2.1. Reposição dos stocks de complexo Protrombínico e Fibrinogénio humano no serviço de Imunohemoterapia

O único serviço que pode proceder à dispensa de hemoderivados é o serviço de imunohemoterapia, pois existe um stock próprio destes medicamentos, em casos de urgência definidos, quando o farmacêutico não se encontra fisicamente nos Serviços Farmacêutico (durante a noite no período de encerramento). Nas situações emergentes, destaca-se a necessidade de início de tratamento com Complexo Protrombínico (AVC hemorrágico) e com Fibrinogénio Humano (hiperfibrinólise aguda). Então, o stock é constituído por quatro ampolas de Complexo Protrombínico e quatro ampolas de Fibrinogénio Humano. [25].

O serviço de imunohemoterapia é responsável pela validação da conformidade das prescrições, condições de conservação e pela identificação de cada unidade. Após dispensa do hemoderivado pelo respetivo serviço, o técnico responsável contacta os SF, no prazo mínimo de 11 horas, para reposição das unidades gastas. [25]

O farmacêutico é responsável por validar a dispensa, confirmando o lote e o respetivo número de certificado. Faz a imputação informática de ampolas gastas em nome

do doente e o respetivo episódio a partir do armazém avançado do serviço de imunohemoterapia. Aquando da reposição, nos SF, é efetuado o movimento informático de transferência para o armazém avançado.

3.5.3. Dispensa da talidomida

A talidomida apresenta como única indicação terapêutica aprovada, em combinação com melfalano e prednisolona o tratamento em primeira linha para doentes com idade igual ou superior a 65 anos, com mieloma múltiplo não tratado ou não elegíveis para tratamento com altas doses de quimioterapia. Devido ao seu histórico e conhecido efeito teratogénico foi implementado um Plano de Gestão de Risco da Talidomida. [26] Assim, é sujeita a regulação própria pelo que todos os profissionais de saúde envolvidos na prescrição recebem os seguintes materiais:

- Livros informativos e calendário de tratamento específicos para cada grupo de doentes específico:
 - a. Pacientes do sexo masculino
 - b. Pacientes do sexo feminino com potencial para engravidar
 - c. Pacientes do sexo feminino sem potencial para engravidar
- Formulário de Início de tratamento (FIT) para cada um dos doentes
- Formulário de Autorização de Prescrição (FAP)
- Formulários de Notificação de RAM
- Algoritmo de avaliação

Para cada prescrição, deve ser emitido um FAP e o calendário da terapêutica atualizado. Neste caso, o farmacêutico apenas poderá dispensar caso o doente se faça acompanhar da prescrição médica válida, do FAP corretamente preenchido, e do calendário da terapêutica corretamente assinalado. [26]

Todo este processo permite que seja monitorizado muito de perto por profissionais de saúde. Assim, os efeitos teratogénicos são detetáveis através do seu cálculo de risco possam ser acompanhados através de uma farmacovigilância ativa e permite um tratamento da patologia de uma forma mais assertiva.

3.6. Distribuição de Pedidos Urgentes por Sistema de Vácuo

A distribuição de pedidos urgentes de medicação é feita através de um sistema de vácuo em que é inserida uma cápsula com os medicamentos requisitados pelo respetivo serviço. As cápsulas apresentam uma tampa amovível que no interior possui algumas almofadas para acomodar o pedido dentro do dispositivo e evitar danos na cápsula com o movimento da medicação durante a viagem até ao respetivo SC.

Apesar de apresentar um grande benefício em que poupa tempo em deslocações quer ao AO dos SF quer dos SC e ser um processo relativamente rápido, o sistema também apresenta um ponto negativo como o transporte limitado de medicação até um certo peso, mas também a impossibilidade de transportar produtos de grande volume devido ao tamanho das cápsulas e a impossibilidade de transportar produtos termolábeis devido à natureza do produto. Por ser um sistema recente implementado nos SF do CHUCB nem todos os serviços clínicos disponíveis no hospital podem usufruir da rapidez de transporte de medicação através do sistema por vácuo.

Durante o meu período de estágio, eu tive a oportunidade de satisfazer alguns pedidos que chegavam ao armazém e enviar as cápsulas para os SC respetivos através do sistema de vácuo.

4. Produção e Controlo: Farmacotecnia

A área de produção e controlo de medicamentos nos SF hospitalares tem como objetivo principal garantir, aos seus doentes, o acesso a uma terapêutica individualizada e personalizada. De modo a concretizar este objetivo, a preparação da medicação deve ser feita com condições, materiais e matérias-primas adequadas em locais para o efeito. A produção deve ser realizada por profissionais especializados, seguindo normas pré-estabelecidas que devem ser cumpridas a fim de minimizar a ocorrência de erros relacionados com este processo, como para maximizar o efeito terapêutico dos medicamentos produzidos e assegurar a máxima qualidade e eficácia. [1]

O setor de Farmacotecnia dos SF do CHUCB encontra-se dividido de acordo com o tipo de medicamento a ser produzido em três espaços distintos: uma sala de preparação de

formulações estéreis, um laboratório designado à preparação de manipulados não estéreis e uma sala que se destina à reembalagem de formas farmacêuticas orais sólidas.

4.1. Preparações estéreis

A preparação de formulações estéreis deve ser feita em espaços limpos e com cuidados especiais de modo a minimizar o risco de contaminação microbiológica e a existência de pirogênicos. [1] Portanto, na sala de preparação de formas farmacêuticas estéreis dos SF do CHUCB, existem dois sistemas modulares de salas *Misterium*, cada uma constituída por uma “pré-sala” (antecâmara) e uma “sala de trabalho”. A antecâmara é o espaço onde o manipulador se equipa com equipamentos de proteção individualizada (EPI) e efetua a desinfecção e higienização das suas mãos. Relativamente às salas de trabalho, uma delas é utilizada na preparação de medicamentos citotóxicos injetáveis. Esta sala é equipada com uma câmara de fluxo de ar laminar vertical de classe II, tipo B. Neste tipo de câmara, o fluxo de ar cria uma barreira localizada entre o operador e a preparação a realizar bem como os materiais e matérias-primas necessários para a mesma. Esta câmara dispõe de dois *filtros High-Efficiency Particulate Air* (HEPA). Um dos filtros é responsável por filtrar o ar que entra para a zona de trabalho, enquanto o segundo filtro é responsável por filtrar o ar que é expulso para o exterior garantindo a segurança do meio ambiente, do operador e do produto manipulado. A outra sala de trabalho é utilizada na preparação de bolsas de nutrição parentérica (NP) e outras preparações estéreis, como por exemplo soluções injetáveis de cefuroxima. Ao contrário da sala de trabalho anterior, esta possui uma câmara de fluxo laminar horizontal. O fluxo de ar laminar do tipo horizontal apenas garante a segurança microbiológica do produto que se está a manipular e não a do operador. Esta câmara possui um filtro HEPA que é responsável por filtrar o ar que entra na zona de preparação. [27-29]

O acesso a estes sistemas modulares é restrito apenas a pessoal autorizado como o profissional de saúde responsável pela sua manipulação (farmacêutico) e o pessoal envolvido na limpeza deste sistema modular de salas (AO). As portas devem permanecer fechadas a fim de manter o ambiente assético e todos os materiais que vão ser utilizados devem ser desinfetados com uma solução alcoólica a 70% e transferidos para o interior da sala de trabalho através de um *transfer* de dupla porta que contacta com o espaço exterior ao sistema. Portanto, as salas contêm apenas o mobiliário essencial e este deve ser de inox e de fácil limpeza. Sempre que o farmacêutico localizado no interior da sala limpa necessite

de comunicar com o espaço exterior, esta deve ser feita através de uma membrana de comunicação. [28;29]

Na parte exterior dos sistemas modulares, encontra-se um espaço reservado ao arquivo de apoio à área, vários armários e estantes onde se encontram equipamentos e materiais necessários para o correto funcionamento do setor, e duas secretárias sendo que cada uma é equipada com um computador onde ocorre a validação de prescrições dos medicamentos a preparar. No caso dos citotóxicos, o seu armazenamento deve ser segregado dos restantes artigos de saúde e identificado de uma forma clara. No CHUCB existem três zonas assinaladas para o efeito com fita adesiva sinalizadora com riscas vermelhas e brancas e livre do perigo de queda (uma delas é localizada na sala de preparação de formulações estéreis, um armário localizado numa das câmaras frigoríficas que armazena citotóxicos termolábeis, e na zona de receção e conferência de encomendas).

4.1.1. Reconstituição de fármacos citotóxicos

Os medicamentos citotóxicos são utilizados como forma de tratamento a neoplasias malignas, baseando-se em esquemas terapêuticos que utilizam uma substância química isolada ou em combinação. Por este motivo, a reconstituição de citotóxicos consiste no manuseamento de fármacos que inibem ou diminuem a divisão de células neoplásicas que se destinam a ser administradas por via parentérica (sendo a via endovenosa a mais comum). [28] Sendo assim, os medicamentos citotóxicos são considerados medicamentos de alto risco devido à sua natureza, margem terapêutica estreita e potenciais efeitos adversos, pelo que torna essencial a sua manipulação por profissionais especializados, em instalações e equipamentos próprios, segundo procedimentos técnicos específicos. [27]

No CHUCB, todos os doentes que têm indicação para realizar quimioterapia num determinado dia encontram-se numa lista provisória, pelo que alguns dos pacientes podem não estar referidos. Assim que chega ao hospital de dia, o doente realiza análises para determinação de parâmetros bioquímicos que permitam indicar a progressão da doença ou se o utente é elegível para mais um ciclo de quimioterapia, após avaliação médica. Caso se confirme a necessidade da continuação do tratamento, após confirmação da equipa médica, o serviço de enfermagem do hospital de dia contacta telefonicamente um farmacêutico responsável pelo setor de farmacotecnia, de que o doente se encontra em condições de realizar o protocolo de quimioterapia prescrito. A preparação de qualquer citotóxico é

precedida de uma prescrição médica que é validada pelo farmacêutico. Para ser validada a prescrição deve conter as seguintes informações: identificação correta do doente (nome completo, número do processo e idade), o diagnóstico clínico, parâmetros antropométricos (ex.: peso, altura e superfície corporal), parâmetros fisiológicos (creatinina, clearance da creatinina e outros elementos importantes no cálculo da dose), esquema terapêutico e fase do tratamento (número e dia do ciclo, esquema terapêutico). [29-31] De modo a controlar a qualidade do sistema informático, é realizada a validação das fórmulas usadas para o cálculo de doses e o seu registo numa pasta informática, semanalmente ou quando um doente inicia um novo tratamento. O farmacêutico recorre aos dados fornecidos e às fórmulas preconizadas para cada fármaco e protocolo. O farmacêutico realiza esta verificação sempre que um doente inicia um novo protocolo (Ciclo 1) ou sempre que existe desconfiança que exista desvios nos cálculos. Situações que possam suscitar estas suspeitas podem ser, por exemplo, atualizações do *software*.

Durante a preparação de citotóxicos injetáveis, os SF dispõem de um máximo de duas horas para que a medicação seja preparada e entregue no hospital de dia. Para poder controlar o tempo de preparação, um dos objetivos desta área é registar a hora de confirmação do protocolo bem como a hora da chegada da terapêutica ao respetivo doente, por parte do enfermeiro. Assim, no final de cada dia de trabalho, durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de acompanhar o processo ao calcular os tempos de espera de cada doente, a média diária desses tempos, o número de preparações efetuadas nesse dia e o número de preparações que haviam ultrapassado os 120 minutos. Por fim, este registo feito em impresso próprio é arquivado numa pasta para o efeito no dossier de indicadores de qualidade.

A preparação apenas é iniciada após validação da prescrição dos protocolos confirmados. É impresso em duplicado um mapa da terapêutica que contém informação sobre o serviço e sobre o doente, dados do doente, via de administração, designação do protocolo prescrito e a sua periodicidade, descrição da medicação a preparar, via de administração, designação e volume de solvente onde se vai diluir o citotóxico (se for o caso), tempo e ordem de administração e identificação do médico prescritor. [28] Uma das vias impressas mantém-se na farmácia para ser arquivada de modo a manter um registo que possibilite o seguimento do tratamento do doente, e a segunda via acompanha a medicação do doente que foi enviada até ao hospital de dia, sendo que no final é adicionada ao processo clínico do doente. Para além de cópias do mapa de tratamento, também são impressos rótulos a colocar nas preparações, sendo que a designação “Citotóxico” se deve encontrar realçada a cor.

Como referido anteriormente, a preparação de citotóxicos injetáveis tem lugar num sistema modular de salas limpas, nomeadamente o que possui uma câmara de fluxo de ar laminar vertical. Portanto, antes de se iniciar qualquer preparação deve ligar-se a câmara e aguardar cerca de meia hora para o circuito estabilizar. [28] Seguidamente, o farmacêutico deve selecionar todo o material e medicamentos necessários para a correta preparação do citotóxico confirmado. Acerca deste material é registado o prazo de validade, lote e quantidades de material a usar e são colocados num tabuleiro metálico juntamente com os rótulos impressos referentes à preparação a ser feita. Este tabuleiro é colocado no *transfer* do sistema modular.

Após a estabilização do sistema, como medida de qualidade, deve registar-se os valores de temperatura, pressão na “Pré-sala” e na “Sala de Trabalho” em impresso próprio, afixados junto aos mostradores da pressão e temperatura deste sistema de salas limpas. Para o sistema onde são preparados os citotóxicos injetáveis, os critérios de aceitação para uma manipulação segura são, nomeadamente, a temperatura deve ser inferior a 25°C, a pressão da “Pré-sala” deve ser > 1 mmH₂O e no interior da “Sala de Trabalho” deve haver uma pressão negativa, ou seja < 0 mmH₂O. Assim, o sistema recorre ao diferencial de pressões entre a sala de trabalho (pressão negativa) e a antecâmara (pressão positiva) com o intuito de impedir a contaminação de zonas limpas. [27,28] Diariamente, durante o meu período de estágio, eu realizava a leitura e o registo dos valores para o respetivo dia que eram posteriormente validados por um farmacêutico.

Antes de entrar na pré-sala o farmacêutico não deve levar consigo qualquer tipo de objetos pessoais e deve estar equipado com uma farda hospitalar. Seguidamente, dentro da pré-sala, o mesmo deve colocar o EPI e efetuar a lavagem e desinfeção das mãos, previamente, antes de entrar para a sala de trabalho. Em relação ao EPI, este deve ser colocado por uma ordem específica, começando da zona mais “suja” para a mais “limpa”. Sendo assim deve começar-se pelos cobre-pés, touca, máscara (bico de pato com filtro P2) e efetuar a lavagem das mãos. Posteriormente, o farmacêutico coloca uma bata esterilizada reforçada com mangas compridas e punhos apertados. Seguidamente, é efetuada a desinfeção das mãos com uma solução alcoólica e calça dois pares de luvas de forma que o exterior das luvas seja estéril e colocadas sobre os punhos da bata. [28] Por fim, o farmacêutico ao entrar na sala de trabalho, recolhe o material colocado na janela transfer de dupla porta e efetua a limpeza do local de trabalho na câmara com álcool isopropílico a 70% esterilizado. Esta limpeza da superfície da câmara tem como objetivo garantir a assepsia durante a manipulação de medicamentos citotóxicos.

Para a correta manipulação de fármacos citotóxicos existem certos cuidados a ter pelo farmacêutico para assegurar a sua segurança, a do ambiente e a da própria preparação. Durante o meu período de estágio tive oportunidade de observar a utilização de técnicas assépticas, nomeadamente, a manipulação do fármaco sempre no centro da câmara com a porta de vidro posicionada devidamente de forma a proteger o farmacêutico que se encontra a manipular o medicamento citotóxico. Em relação ao material, recorre-se ao uso de seringas de tamanho adequado ao volume que se vai manipular, sendo que este volume não deve ocupar $\frac{3}{4}$ da capacidade da seringa utilizada. São utilizados sistemas de conexão “*luer-lock*” de modo a garantir a estabilidade mecânica do sistema e evitar derrames acidentais e evitar pressões positivas dentro dos frascos. Sempre que possível deve preferir-se o uso de *spikes* às agulhas, de modo a evitar alguns perigos inerentes às agulhas como as picadas e gotejamento, mas também porque facilitam o processo de aspiração e reconstituição. Outra técnica utilizada para evitar a libertação de aerossóis de citotóxicos, é trabalhar com uma gaze na junção do corpo da seringa com a agulha (quando esta é utilizada). [28]

Todos os objetos cortantes ou perfurantes devem ser descartados para um caixote de plástico rígido e os materiais que entraram em contacto com os fármacos citotóxicos (resíduos hospitalares de classe IV) devem ser descartados para sacos vermelhos para posterior incineração. [28]

Normalmente, os medicamentos citotóxicos injetáveis preparados são cobertos com papel de alumínio de modo a protegê-los da exposição da luz e devidamente identificados com o rótulo correspondente à preparação e pictogramas autocolantes, que se classificam de acordo com o seu grau de perigosidade em “Citotóxico”, “Citotóxico Irritante” e “Citotóxico Vesicante”. Estes pictogramas foram adotados pelos SF, com base em bibliografia de modo a alertar os restantes profissionais de saúde, durante a administração, em relação aos cuidados que devem ter com estas preparações em casos de um eventual derrame ou extravasamento vascular do produto.

Já no exterior do sistema modular, os citotóxicos que foram preparados são acondicionados num saco anti derrames com fita adesiva, apropriadamente para o transporte destas substâncias, por vezes juntamente com medicação adjuvante e uma cópia do regime quimioterapêutico que o doente se encontra a realizar. Este saco por sua vez é colocado no interior de uma maleta hermética estanque identificada devidamente. De seguida, esta maleta é transportada por um motorista até ao hospital de dia, para que de seguida seja administrada ao doente indicado. [28]

Após a conclusão de todas as preparações injetáveis contendo medicamentos citotóxicos, tanto o sistema modular de salas limpas tal como a câmara de fluxo de ar

laminar vertical devem permanecer em funcionamento durante um período, no mínimo, de 20 minutos para que sejam eliminadas quaisquer partículas que ainda estejam em circulação. [28]

No final do dia, o farmacêutico realiza a imputação no sistema informático de todas as matérias-primas (medicamentos e soros) que foram consumidos ao stock no setor de farmacotecnia e arquivado numa pasta os registos dos protocolos de medicamentos citotóxicos preparados.

Durante o meu período de estágio, constatei, que por vezes, para se preparar um citotóxico apenas é necessária uma fração do frasco inteiro, sendo assim para maximização do aproveitamento foi-me explicado que pode realizar-se a utilização das porções remanescentes dos medicamentos citotóxicos. Esta conservação dos medicamentos citotóxicos apenas é possível quando são utilizados os dispositivos da *B. Braun® Chemfort™*. No entanto, este aproveitamento nunca deve exceder os 7 dias após a abertura do frasco, sendo que nunca devem ser misturados as alíquotas de laboratórios diferentes. É importante notar que este procedimento apenas é válido para medicamentos citotóxicos que já se encontram diluídos e não para aqueles que necessitam de reconstituição no interior da câmara, uma vez que não se dispõe de informação adicional por parte do laboratório. Observei o preenchimento de uma folha de registo de porções remanescentes de medicamentos utilizados no interior da câmara de fluxo laminar vertical, sendo um contributo para os indicadores de qualidade do setor de farmacotecnia.

4.1.1.1. Procedimento em caso de derrame de citotóxicos

Os SF do CHUCB possuem um procedimento no caso de derrames ou exposições acidentais a medicamentos citotóxicos que deve ser do conhecimento de todos os profissionais de saúde. Existem dois “estojos de acidentes” estrategicamente colocados em locais onde a probabilidade de ocorrerem este tipo de acidentes é maior, como é o caso da zona de receção de encomendas e a sala de preparação de formas estéreis injetáveis. Estes estojos estão devidamente identificados, com todo o material necessário para a resolução de eventuais acidentes. O “estojo de acidentes” é constituído por equipamentos de proteção individual, nomeadamente, luvas, touca, máscara de filtração de partículas P2, óculos de segurança, bata com reforço e proteção para calçado. Além disso, este kit também vem equipado com material de demarcação, material absorvente, pinça e pá, solução de irrigação

de NaCl 0,9%, agente de descontaminação e saco de plástico espesso de cor vermelha. Após um caso de derrame, o kit deve ser imediatamente repostado e o episódio deve ser reportado num impresso próprio, sendo posteriormente reportado ao serviço de segurança no trabalho. [27,31]

4.1.2. Preparação de Nutrição Parentérica

Sempre que existe algum tipo de limitação na alimentação por via entérica, quer por incapacidade do doente, quer por disfunção funcional do tubo digestivo do doente, para assegurar o aporte dos nutrientes necessários é necessário recorrer a alimentação artificial através de regimes de nutrição com bolsas de NP.

Existem quatro bolsas de nutrição parentérica diferentes disponíveis fornecidas pela indústria nos SF do CHUCB (Anexo I). As bolsas diferem entre si no aporte calórico, via de administração (central ou periférica) e nos nutrientes presentes em cada uma (constituição qualitativa). As bolsas com diferentes vias de administração diferem na sua osmolalidade sendo que as administradas por via central têm uma maior osmolalidade. As bolsas de NP são constituídas por macronutrientes, que são nomeadamente, os hidratos de carbono, os lípidos e os aminoácidos, mas também possuem eletrólitos na sua constituição, que são separados em compartimentos selados que devem ser misturados na altura da reconstituição da bolsa. Sempre que necessário, segundo indicação médica, estas bolsas podem necessitar de ser aditivadas com vitaminas, oligoelementos e eletrólitos segundo as necessidades nutricionais de cada doente em específico. No entanto, deve comprovar-se a sua compatibilidade antes de os introduzir na bolsa de NP. [29]

O procedimento de preparação de bolsas parentéricas tem início assim que se dá a validação da prescrição médica, por um farmacêutico responsável por este setor. Seguidamente, são introduzidas informações através do preenchimento de campos que indiquem os respetivos lotes de cada um dos componentes a utilizar. A partir deste ponto, as bolsas são reunidas juntamente com os aditivos e soluções necessárias à reconstituição, desinfetados e colocados na janela de *transfer* de dupla porta da sala de trabalho.

Como indicado para a preparação de medicamentos citotóxicos injetáveis, as bolsas de NP são reconstituídas em sistemas modulares de salas limpas, com todos os cuidados descritos para as formas estéreis. No entanto, a sala onde são preparadas as bolsas de NP são preparadas numa sala de características diferentes daquela descrita na preparação de

citotóxicos. Este sistema modular de salas limpas possui pressões diferentes das descritas do sistema de salas designado para a preparação de citotóxicos. Sendo assim, as pressões em ambas as divisões, a “Pré-sala” e a “Sala de trabalho” são ambas positivas, sendo que para critérios de aceitação a pressão da antecâmara deve situar-se entre os 1-2 mmH₂O e a pressão na sala limpa deve estar entre os 3-4 mmH₂O. Os valores de temperatura devem ser inferiores a 25°C. [5] Todas as operações de manutenção e limpeza são realizadas da mesma forma que são feitas para o sistema modular de salas onde são preparados os citotóxicos, bem como a proteção do manipulador e as técnicas de assepsia.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de preparar bolsas de NP da marca *Olímel*®. No momento da reconstituição da bolsa e da sua respetiva aditivação, de acordo com as instruções do fabricante, rompi os selos que separavam os compartimentos dos macronutrientes. De seguida adicionei os oligoelementos e depois as multivitaminas que foram reconstituídas com água estéril para soluções injetáveis. Durante todo o processo, o material cortante foi descartado para um contentor rígido amarelo. A cada passo da preparação da mistura é necessário verificar se ocorre a formação de precipitados ou se é formada alguma separação de fases. Concluída a preparação das bolsas de NP, estas são rotuladas, armazenadas em bolsas laranja protetoras da luz e colocadas numa câmara frigorífica onde aguardam transporte até ao SC que se destinam.

4.1.3. Preparações Extemporâneas Estéreis

Além da preparação de citotóxicos, outros fármacos podem ser preparados na câmara de fluxo de ar laminar vertical. Neste sentido, durante o período de estágio tive a oportunidade de assistir à preparação de bevacizumab, um anticorpo monoclonal designado para o tratamento de vários tipos de neoplasias como o tumor do cólon. No entanto, a preparação deste fármaco tinha uma finalidade *off-label* pelos oftalmologistas em cirurgia de ambulatório no tratamento de edema macular associado à idade ou outras doenças vasculares retiniais. O registo de preparação deste fármaco é feito num dossier separado dos outros citotóxicos preparados nesta câmara.

Na câmara de fluxo de ar laminar horizontal, além das bolsas de NP, assisti à preparação de um colírio de atropina a 0,01% para a prevenção da progressão da miopia infantil. Outra das preparações realizada neste ambiente estéril é a solução injetável de cefuroxima usada na prevenção de infeções oculares em cirurgias para o tratamento das cataratas.

4.1.4. Controlo microbiológico

O controlo microbiológico destina-se a garantir que as preparações realizadas seguem rigorosos padrões de qualidade e de esterilidade. Neste sentido, tanto para preparações de citotóxicos tanto para bolsas de NP são efetuados ensaios de 4 tipos, nomeadamente, o controlo do produto, amostras de superfície (zaragatoa), “dedadas” de luva e amostras de ar passivo (placas de sedimentação). [28,29]

O ensaio do controlo do produto tem como objetivo demonstrar a técnica de assepsia do operador, avaliando uma porção do produto estéril preparado. Sendo assim, semanalmente, é efetuada a recolha de duas amostras de 5mL de uma bolsa de NP reconstituída e na câmara de preparação de citotóxicos é preparada uma solução de água p.p.i e NaCl a 0,9% em partes iguais, da qual são retiradas duas amostras de 5 mL. [28,29] É importante salientar que estas amostras não contêm citotóxicos presentes de forma a assegurar que o perigo associado à manipulação dos mesmos não exista para o laboratório de patologia clínica que as analisa. O controlo do produto deve ser em duplicado a fim de permitir a pesquisa do crescimento de bactérias e de fungos.

Relativamente ao controlo da superfície, este ensaio é realizado quinzenalmente com o auxílio de uma zaragatoa em tubo estéril, em dois locais diferentes do interior da câmara de fluxo de ar laminar. Uma amostra é recolhida sempre no centro da câmara pois é a zona com maior probabilidade de contaminação e uma segunda amostra é recolhida num local rotativo da superfície de trabalho. Este ensaio também é realizado mensalmente como controlo da sala limpa ao passar a zaragatoa por uma das paredes da mesma de forma rotativa. [28,29]

O controlo das “dedadas” de luvas é realizado para verificar a esterilidade das luvas do farmacêutico que realiza as manipulações dentro da câmara de fluxo laminar. Desta forma, quinzenalmente são colocadas, em placas de meio gelose de sangue, as dedadas dos cinco dedos de ambas as mãos do manipulador. [28,29]

No que toca às amostras de ar passivo, estas são recolhidas quinzenalmente através do contacto do ar circulante dentro e fora da câmara e dentro da sala de trabalho com uma placa de meio gelose sangue. Assim, são colocadas duas placas dentro das câmaras de fluxo de ar laminar e duas na respetiva sala limpa. Uma das placas permanece fechada, servindo como controlo negativo e outra aberta, para detetar algum tipo de microrganismo. Estas placas devem permanecer pelo menos 4 horas nos locais definidos. [28,29] Seguidamente,

cada um destes controlos microbiológicos é enviado para análise no laboratório de patologia clínica para averiguar o crescimento de microrganismos em alguma das amostras recolhidas.

Durante o meu período de estágio neste setor tive a oportunidade de acompanhar e auxiliar no processo de recolha de amostras para a realização dos ensaios descritos.

4.2. Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis

A preparação de manipulados, ou formas farmacêuticas não estéreis é uma das tarefas designadas aos SF do CHUCB, incluindo a preparação de fórmulas magistrais (manipulados que são preparados na farmácia por indicação médica) e preparados officinais (todos os medicamentos preparados segundo as indicações de uma farmacopeia ou de um formulário). [32]

No CHUCB, a preparação de manipulados não estéreis é realizada no laboratório de farmacotecnia, composto por duas bancadas de trabalho, balanças, armários de apoio com o material lavado, armários com as matérias-primas, uma estufa, um lava-loiças, um lavatório para lavagem das mãos e do material, contentores para vários tipos de lixo e uma zona de arquivo de documentação relacionada com a produção dos manipulados.

Neste sentido, para a preparação de qualquer manipulado no interior do CHUCB deve ser requerido um pedido de um SC, uma prescrição médica ou até mesmo uma requisição de outro setor da farmácia. Posteriormente, este pedido é validado pelo farmacêutico que verifica a segurança do medicamento, nomeadamente as dosagens de substância ativa e a inexistência de incompatibilidades e interações e as quantidades pedidas. Após a validação, o pedido de requisição é entregue ao TSDT responsável pela preparação de manipulados, que emite a ficha de preparação da formulação farmacêutica não estéril onde constam todos os passos a seguir, matérias-primas e respetivas quantidades, e materiais necessários, bem como o controlo de qualidade do final da preparação. [32]

Antes de iniciar a manipulação, o TSDT deve equipar-se corretamente e assegurar-se de que todo o local, equipamentos e materiais se encontram em boas condições de conservação e limpeza. [32,33]

De acordo com as características do manipulado, no fim de cada preparação deve proceder-se aos ensaios de verificação recomendados e passíveis de serem realizados no laboratório de farmacotecnia existente. A verificação das características organolépticas (aspeto, cor, odor, quantidade) é obrigatória, assim como a determinação do pH de preparações que se destinam a ser administradas por via oral ou otológica. [32]

Seguidamente, é realizada a colocação do rótulo e o embalamento de cada recipiente de acondicionamento, com propósito de fornecer o máximo de informação ao doente sobre o medicamento. No rótulo devem ser destacadas as seguintes informações: via de administração, posologia, validade e identificação do doente (se aplicável), e caso seja uma preparação para uso externo deve conter uma etiqueta em fundo vermelho que indique essa informação, de acordo com a legislação em vigor. Pode ainda ser acrescentado um pictograma referente à toxicidade, se se considerar necessário. [32,33]

Após a realização dos ensaios de verificação, o farmacêutico tem a responsabilidade de supervisionar o cumprimento dos procedimentos de preparação, nomeadamente, a correta identificação das matérias-primas, excipientes e quantidades utilizadas, confirmação dos cálculos utilizados, validação dos ensaios de verificação e forma final de preparação, bem como a respetiva documentação e rótulo. Qualquer inconformidade que seja detetada deve ser registada informaticamente. Após a validação, o farmacêutico deve assinar a ficha de preparação para comprovar a validação e arquivar a mesma. [32]

Durante o período de estágio, tive a oportunidade de participar na validação de algumas preparações, nomeadamente, suspensões de nistatina para uso externo para o tratamento de aftas e candidíase da cavidade bucal e solução aquosa de ácido acético a 3% de uso externo, indicada para afeções da pele e a sua respetiva desinfeção.

4.3. Reembalagem

As formas orais farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas) são reembaladas pelos SF do CHUCB quando estas são destinadas ao serviço de DDDU e ao regime de ambulatório. Este processo surge da prescrição de medicamentos com dosagens não comercializadas ou que a indústria fornece em embalagens multidose, sendo necessário reembalá-los individualmente. Para o efeito, a reembalagem deve ser feita em recipientes estanques que assegurem a proteção mecânica, da luz e do ar, de modo a conservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica. [34]

A reembalagem é realizada por um TSDT devidamente equipado com bata limpa, touca, máscara e luvas, numa zona limpa reservada para este processo. A sala é constituída por uma área onde pode ser feito o fracionamento e os medicamentos podem ser retirados do blister. A sala tem uma área de reembalagem não conferida que aguardam a verificação do lote, e uma zona de reembalados conferidos (pronto a serem utilizados). Este espaço é constituído por dois equipamentos que podem ser utilizados neste procedimento, nomeadamente, a máquina semi-automática de reembalagem (MSAR) e o FDS. [34] A MSAR é usada na reembalagem de comprimidos ou cápsulas contendo citotóxicos e medicamentos fotossensíveis, através da utilização de mangas opacas. Os comprimidos passíveis de ser fracionados podem apresentar-se inteiros, em metades, em terços ou em quartos. Tal como a FDS, este equipamento não procede à reembalagem de fármacos sensíveis à temperatura nem outro tipo de fármacos que podem ter as suas características alteradas por este procedimento. [34] Em relação ao FDS, esta máquina permite o acondicionamento de formas farmacêuticas orais sólidas inteiras, exceto todos os citotóxicos, fármacos termolábeis e fotossensíveis, tal como foi descrito. No entanto, a reembalagem de formas farmacêuticas fracionadas pode ser feito neste equipamento sempre que o MSAR se encontrar inoperacional. A FDS tem na sua constituição uma unidade de armazenamento de medicamentos individualizados com cassetes calibradas para determinados medicamentos, dosagem e laboratório. [34]

Previamente à reembalagem, o TSDT deve verificar se a área de trabalho está limpa e inspecionar o medicamento a reembalar de forma que se encontre em boas condições. Apenas pode ser reembalado um princípio ativo e lote, de cada vez, de forma a evitar contaminações cruzadas. [34] Quando o medicamento se encontre armazenado em forma de blister, tem de existir previamente uma etapa de desblisteramento, que pode ser manual ou com recurso a uma máquina manual de desblisteramento, a Spha Press Out®, sempre que a quantidade a reembalar o justifique. Sempre que seja necessário fracionar medicamentos recorre-se a um bisturi com uma lâmina diferente para cada substância ativa. [34]

Após o procedimento de reembalagem, as mangas obtidas são recolhidas, se necessário identificados fracionamentos através de pictogramas que indicam o tipo de fração correspondente. Estas mangas aguardam em quarentena até à libertação do lote. A validação completa apenas se dá quando se verifica a quantidade de medicamento em cada saqueta e a conferência do rótulo, que deve incluir a denominação da substância ativa (DCI), dosagem, forma farmacêutica, etiqueta identificativa da fração (sempre que aplicável), validade, lote, nome do hospital onde foi reembalado e número de unidades reembaladas. Normalmente, a validade do medicamento reembalado é de 6 meses aquando

acondicionado nas mangas, exceto se a validade do medicamento for inferior a esse período na embalagem de origem. Após esta verificação, o processo deverá ser registado e são anexadas as cartonagens dos medicamentos originais, e uma saqueta vazia. Sempre que se verifique uma inconformidade, ela deve ser corrigida e registada, sendo esta ação um indicador de qualidade. [34]

No meu período de estágio, pude auxiliar no processo de validação fazendo a comparação entre os medicamentos reembalados pela FDS com as cartonagens dos medicamentos originais.

5. Informação e Atividades de Farmácia Clínica

A farmácia clínica é um conceito que transforma a farmácia hospitalar de fabricante a dispensador de medicamentos, para uma intervenção farmacêutica baseada no doente e na melhor maneira de dispensar os cuidados farmacêuticos com o menor risco possível. [1] Assim, no CHUCB, o farmacêutico hospitalar tem a possibilidade de acompanhar diretamente a utilização do Guia Farmacoterapêutico (GFT) do hospital, controlar o tempo de antibioterapia e a utilização de fármacos de uso restrito, acompanhar a nutrição artificial, integrar visitas clínicas, monitorizar níveis séricos, farmacovigilância, adesão à terapêutica, elaborar *guidelines* e protocolos, fornecer informação de medicamentos e elaborar a cada quatro meses a Newsletter dos SF, ou publicações como o Guia para Administração de Injetáveis. [35]

Para além de todas as atividades descritas, uma das ações desenvolvidas no setor de DDDU é a adequação da prescrição de medicamentos para administração por sonda nasogástrica. Neste âmbito, participei diariamente na avaliação da possibilidade e modo de administração de medicamentos orais por sonda nasogástrica. Registei no campo das observações do sistema informático, as indicações para a administração ou possíveis alternativas ao medicamento em questão. Por exemplo para o medicamento colquicina em comprimidos, consultando o “Guia para a administração de medicamentos a pacientes com problemas de deglutição” (Hospital Universitario La Paz, Madrid, 2021), introduzi a observação de que o comprimido deve ser administrado segundo a técnica de dispersão de medicamentos e precaução para não triturar o comprimido e diluir em água. Uma das desvantagens desta forma de administração de medicamentos é de que existem formas farmacêuticas que não podem ser administradas por esta via, uma vez que não podem ser

trituras (comprimidos) ou não podem ser abertas (cápsulas). Um exemplo deste último caso, são as cápsulas gastro-resistentes de pantoprazol, devido à sua perda de estabilidade e eficácia se abertas, têm sido substituídas por comprimidos odordispersíveis de lansoprazol. Em relação aos comprimidos, as formas farmacêuticas de libertação prolongada não devem ser trituradas pois podem levar a concentrações sub-terapêuticas ou a um *dose dumping* originando toxicidade. Um exemplo disso, eram os comprimidos de quetiapina que na sua dosagem de cento e cinquenta miligramas estavam disponíveis sob a forma de libertação prolongada. Uma das recomendações era que se utilizasse a dose de cem miligramas que eram comprimidos de libertação imediata.

No seguimento do processo de informação acerca de medicamentos, apercebi-me de que os farmacêuticos são contactados pelos médicos, outros profissionais de saúde, ou até mesmo pelos doentes, para um aconselhamento e cedência de informação relativamente aos medicamentos, dispositivos médicos ou outros produtos farmacêuticos. Sendo assim, considera-se que a dispensa de informação pode ser passiva quando consta de respostas a perguntas colocadas por outros profissionais de saúde, ou ativa, quando é realizada por iniciativa dos próprios SF, tal como a realização de seminários, folhetos informativos para os doentes, ou *Newsletters*, entre outros. [1]

Efetivamente, para melhorarem o seu desempenho, os SF dispõem de uma base de dados partilhada para o registo e consulta de informação. Ao ser colocada a pergunta ao farmacêutico, ele deve fazer o registo da questão, da resposta, da bibliografia utilizada, o tempo de resposta, e identificação do farmacêutico interveniente. Assim, as questões podem ser respondidas mais rapidamente e de maneira uniforme. Deste modo, todas as intervenções do farmacêutico nos perfis farmacoterapêuticos dos doentes são registadas numa base de dados, onde devem ser descritos todos os problemas identificados e a sua resolução. [36]

Durante o período de estágio, pude auxiliar no registo de informações do medicamento e realizar o registo de intervenções. Mais especificamente, auxiliiei os farmacêuticos do setor DDDU a procurar uma forma farmacêutica *off-label* para a administração tópica de morfina num doente oncológico, quando esta não está disponível no mercado, tendo por base uma dissertação de mestrado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa acerca do assunto. [37]

5.1. Farmacovigilância

O farmacêutico desempenha um papel importante na correta utilização do medicamento, acompanhando de informação para uma adequada utilização, contudo, também faz das suas tarefas contribuir para a notificação de reações adversas ao medicamento (RAM) que porventura possam surgir. [3]

Desta forma, nos SF do hospital existe um sistema de farmacovigilância ativa que pressupõe uma intervenção ativa e próxima do doente para conseguir detetar e avaliar eventuais RAM que possam surgir. Anualmente, são definidos os fármacos a serem avaliados em cada setor, sendo que os critérios de escolha incluem fármacos para os quais ainda não se possuam indicadores de segurança robustos (classificados pelas autoridades reguladoras com um triângulo preto invertido) e os fármacos que são introduzidos no mercado e os que foram adicionados ao Guia Farmacoterapêutico (GFT) do hospital. [38]

Neste sentido, cabe ao farmacêutico a consulta do médico prescritor, enfermeiros, ou do próprio doente sobre a ocorrência de RAM. Assim, procede-se ao preenchimento de um formulário de notificação do Sistema Nacional de Farmacovigilância, para o INFARMED (através da Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior, sediada na FCS-UBI), devendo-se também comunicar o acontecimento da RAM à CFT do CHUC. [38]

5.2. Acompanhamento da Visita Médica

O farmacêutico desempenha um papel importante no uso racional dos medicamentos. Desta forma, semanalmente, os farmacêuticos do setor da DDDU participam nas visitas médicas em vários serviços de internamento. Este acompanhamento permite reunir o farmacêutico com uma equipa multidisciplinar onde podem estar presentes médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, assistentes sociais e outros profissionais envolvidos no acompanhamento dos doentes. Dependendo dos serviços visitados, a visita pode ocorrer em forma de reunião em salas cedidas para esse efeito, ou pode ser feita uma visita à cabeceira do doente onde se apresenta e discute a situação clínica do mesmo.

No decurso do estágio, tive a oportunidade de acompanhar o farmacêutico às visitas médicas nos serviços de Gastroenterologia, Unidade de AVCs e Ortopedia. Durante estas

visitas, os farmacêuticos alertam os profissionais de saúde sobre situações que detetam durante a validação das prescrições (por exemplo interações ou outras não conformidades já discutidas no processo de validação de prescrições), dão o seu parecer quanto à terapia farmacológica e informam outros profissionais de saúde em sequência das questões relacionadas com a medicação que apresentam ao farmacêutico.

5.3. Farmacocinética Clínica: Monitorização de Fármacos na Prática Clínica

A farmacocinética clínica é um ramo da farmácia hospitalar cujo objetivo principal é uma correta administração de fármacos através da medição de níveis séricos desse fármaco. [1] Assim, este estudo é de grande importância para fármacos de margem terapêutica estreita e fármacos com variabilidade no compartimento cinético, possibilitando a determinação da dose para atingir um efeito terapêutico, sem o risco de atingir concentrações sub-terapêuticas ou tóxicas. [1,39]

Numa fase inicial, o pedido de monitorização das concentrações séricas de fármacos pode ser feito pelo médico ou sugerido pelo farmacêutico se considerar que é um momento oportuno na terapêutica do doente. Seguidamente, o farmacêutico recolhe os dados necessários à monitorização e interpreta o resultado analítico vindo do Laboratório de Patologia Clínica. Posteriormente, através do programa informático *Abbottbase PK System*® determinam-se os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente (volume de distribuição, clearance do fármaco, e o respetivo tempo de semivida). Após a interpretação desses resultados pode ser sugerido ao médico uma alteração ou manutenção no doseamento e é preenchida toda a informação do impresso de monitorização sérica para enviar ao médico. [39,40]

Durante a minha presença no setor de DDDU tive a possibilidade de acompanhar e realizar o estudo farmacocinético da vancomicina, apesar dos SF também realizarem a monitorização de gentamicina e amicacina pela conhecida nefrotoxicidade que estas substâncias ativas possuem. Os estudos das dosagens deste fármaco (vancomicinas) obedeciam um modelo de distribuição bicompartimental e as amostras eram idealmente colhidas imediatamente antes de administrar uma nova dose, ou seja, em vale.

6. Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos

O CHUCB possui um gabinete de ensaios clínicos, tendo como missão promover, coordenar e apoiar a realização destes ensaios no centro hospitalar. Numa fase inicial, os responsáveis pelo ensaio clínico necessitam de uma autorização do INFARMED, da Comissão de Ética para a Investigação Clínica e da Comissão Nacional de Proteção de Dados. [41] Após a apresentação do ensaio clínico ao hospital, e da garantia de que reúne as condições para a realização do ensaio, o seu promotor apresenta-o aos farmacêuticos que estão envolvidos, que serão responsáveis pelo processo de receção, armazenamento, dispensa, devolução e gestão de toda a documentação da medicação administrada nos ensaios. [42]

No ato da receção, o farmacêutico tem a responsabilidade de que foram verificadas todas as condições em que se realiza a entrega, conferência das embalagens bem como o respetivo lote e validade. Se a medicação for acompanhada de um equipamento de monitorização contínua da temperatura (*data logger*), este deve ser parado assim que chega aos SF e devem ser descarregados os dados contidos no dispositivo para que se possa verificar se ocorreu algum desvio de temperatura durante o transporte. [42]

O armazenamento de medicamentos experimentais é feito numa sala própria segregada dos restantes medicamentos. Esta sala está equipada com um armário para medicamentos que não necessitem de refrigeração (divididos por ensaios clínicos), outro armário onde se encontram os medicamentos devolvidos pelos doentes ou medicamentos que esperam a recolha por parte do promotor do ensaio clínico e um armário onde estão arquivadas as informações relacionadas com ensaios clínicos que decorreram no CHUCB e que terminaram. Esta documentação deve ser armazenada durante 15 anos. Além disto é possível encontrar uma câmara frigorífica onde são conservados os medicamentos que necessitem de refrigeração (2-8°C). [142]

A dispensa de medicamentos experimentais é efetuada por um farmacêutico, mediante prescrição médica (em formulário próprio), que pode ceder a medicação diretamente ao participante, a um enfermeiro ou a um investigador, consoante o desenho do protocolo. Para além disso, o farmacêutico deve transmitir informação verbal e escrita sobre o ensaio clínico, o uso do medicamento de modo a fomentar a adesão à terapêutica. O participante é alertado para a necessidade de devolver aos SF os medicamentos não administrados ou as embalagens vazias usadas, através dos quais o farmacêutico consegue calcular a compliance. [42]

O stock dos medicamentos experimentais não está incluído no Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), portanto, mensalmente, é realizada uma contagem física destes.

À data, os ensaios clínicos que estão a decorrer no CHUCB encontram-se na fase III e dizem respeito a medicamentos da área clínica da cardiologia (firenona) e da imunohematologia.

7. Comissões Técnicas

As comissões técnicas são órgãos de carácter consultivo que têm como missão auxiliar o conselho de administração na tomada de decisões ou em outras matérias dentro da sua competência. Estas estruturas são necessárias em todos os hospitais pois asseguram a qualidade dos serviços hospitalares.

No CHUCB, existem várias comissões técnicas, no entanto o farmacêutico participa apenas em algumas. O farmacêutico está obrigatoriamente presente na Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), na Comissão de Ética e UL-PPCIRA (Unidades Locais do programa de prevenção e controle de infeção e resistência aos antimicrobianos). Além destas, o farmacêutico pode estar presente na Comissão de Qualidade e Segurança do Doente. Cada uma das comissões técnicas têm competências, funções e profissionais de saúde específicos envolvidos.

A CFT tem um regulamento definido no Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março. O objetivo desta comissão técnica é propor, no âmbito das respetivas unidades de saúde, a monitorização sistemática da política do medicamento no hospital, apoiada em bases sólidas de farmacologia clínica e evidência de saúde sobre custo-efetividade, monitorizando a prescrição dos medicamentos, a sua utilização e garantindo a todos os utentes equidade no acesso à terapêutica. Esta CFT trabalha em conjunto com a CNFT, estando autorizada a propor adendas ao FNM com base nas necessidades terapêuticas dos seus doentes e em critérios de fármacoeconomia. A CFT é constituída em paridade por três médicos, nomeados pelo diretor clínico do hospital e por três farmacêuticos (Dr^a. Olímpia Fonseca, Dr. João Ribeiro e Dr^a. Idalina Freire). [43;44]

A Comissão de Ética é regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 80/2018 de 15 de outubro. Sendo assim, esta comissão técnica tem como objetivo assegurar a integridade e a dignidade da pessoa humana no decorrer dos cuidados de saúde prestados ou da

investigação clínica decorridos no hospital. A comissão pode atuar ao emitir pareceres sobre questões éticas no domínio das atividades do hospital, sobre os protocolos de investigação científica ou através de ações de formação sobre bioética aos profissionais de saúde da instituição. A comissão tem entre cinco e onze membros provenientes de diversas áreas como medicina, direito, filosofia, teologia, enfermagem, farmácia e outras áreas que se considerem adequadas. O farmacêutico Dr. Manuel Morgado ocupa o cargo de presidente da Comissão Ética para a Saúde do CHUCB. [44, 45]

Em 2013, a Comissão de Controlo da Infeção (CCI) fundiu-se com a comissão antibióticos e começou a ser denominada por Unidade Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antimicrobianos (UL-PPCIRA), no âmbito do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos (PPCIRA). Este grupo tem como objetivos reduzir a taxa de infeções associadas aos cuidados de saúde, a promoção do uso correto de antimicrobianos e a diminuição da taxa de microrganismos resistentes a antimicrobianos. O UL-PPCIRA é constituído por profissionais de saúde nas diferentes áreas de intervenção como médicos, enfermeiros e farmacêuticos. Neste sentido, o GCL-PPCIRA desenvolve atividades de vigilância epidemiológica, elabora políticas e procedimentos, propõe medidas de prevenção e controlo de infeção, como é o caso da higiene das mãos, o uso de equipamento de proteção individual e controlo ambiental. [44, 46]

8. Conclusão

O estágio curricular nos SF do CHUCB foi muito desafiante, no entanto bastante enriquecedora. Os conteúdos do estágio foram bastante práticos sendo baseados na aplicação dos conhecimentos técnico-científicos adquiridos, o que levou a um processo de constante aprendizagem. A equipa técnica teve um papel muito importante na adaptação aos diferentes setores e a respetiva integração dos estagiários sendo sempre muito prestáveis e disponíveis para esclarecer qualquer questão que colocasse.

A minha passagem entre todos os setores dos SF permitiram-me obter uma visão mais alargada e completa do circuito do medicamento dentro do hospital, desde a sua encomenda até à sua administração ao doente e posterior monitorização. Sendo assim, todas as tarefas que o farmacêutico desempenha dentro deste circuito exigem um grande senso de responsabilidade e exigem competências técnicas a nível de farmacologia,

avaliação de benefício/risco e farmacovigilância contribuindo sempre para melhorar a qualidade dos cuidados de saúde ao utente da farmácia hospitalar. Durante o meu período de estágio tive possibilidade de constatar a relação de proximidade entre profissionais de saúde e a comunicação entre si na resolução de questões que podem surgir durante o seu serviço clínico.

No entanto, o farmacêutico necessita de se atualizar constantemente. Esta necessidade de formação constante parte do constante progresso científico na descoberta de novos fármacos e no estabelecimento de novas terapias, mas também na necessidade de otimizar a sua prática clínica e tornando mais eficaz o seu serviço prestado. Durante a minha passagem pelos setores fui confrontado com novos fármacos dada a sua atualidade ou exclusividade de uso hospitalar, o que demonstra uma necessidade constante de aprendizagem nesta profissão.

Em conclusão, a opção do estágio curricular em farmácia hospitalar foi uma boa escolha no meu percurso académico, porque me permitiu conhecer uma realidade profissional e desenvolvimento de algumas aptidões, como o trabalho em equipa. Sem dúvida, este estágio superou as minhas expectativas e fico com uma visão muito diferente do que é farmácia hospitalar em relação ao início do período de estágio.

9. Referências Bibliográficas

- [1] Conselho Executivo da farmácia Hospitalar: Brou M, Feio J, Mesquita E, Ribeiro R, Brito M, Cravo C, Pinheiro E. Manual da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde., 2005.
- [2] Decreto-Lei n.º 44204, de 22 de fevereiro de 1962. Série I de 1962-02-22. Ministério da Saúde e Assistência-Direcção-Geral dos Hospitais., 1962.
- [3] Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos., 1999.
- [4] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.COMFT.01, 4ª edição, 2ª revisão, Medicamentos disponíveis para uso no CHCB Introdução / Exclusão de medicamentos / outros produtos de saúde no Formulário Interno., 2018.
- [5] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.27, 1ª edição, 3ª revisão, Aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde., 2019.
- [6] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.15 - Gestão de gases medicinais. 1ª edição. 2020.
- [7] Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde. Disponível em: <https://www.catalogo.min-saude.pt/CEC/publico/consulta.aspx>. Acedido em 08 de Junho de 2023
- [8] Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22. Ministério da Justiça. Lei de Combate à Droga Decreto-Lei., 1993
- [9] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.15, 2ª edição, 3ª revisão, Autorização de Utilização Excecional de Medicamentos., 2019
- [10] Deliberação n.º 1546/2015, de 6 de agosto. Diário da República n.º 152/2015, Série II de 2015-08-06. Ministério da Saúde., 2015. Available at: Diário da República, 2.ª série - N.º 152
- [11] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.10, 3ª edição, 3ª revisão, Conferência de medicamentos/outros produtos de saúde entrados nos Serviços Farmacêuticos., 2020

- [12] Associação Portuguesa de Verificação de Medicamentos. MVO Portugal - Dispositivos de segurança. Disponível em: <https://mvoportugal.pt/pt/dispositivos-de-seguranca>. Acedido em 08 de junho de 2023.
- [13] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.08, 5a edição, 2a revisão, Armazenamento e Distribuição – atividades desenvolvidas., 2020.
- [14] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.36, 1a edição, 1a revisão, Normas e sinalética de segurança para medicamentos., 2019.
- [15] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.19, 4a edição, 2a revisão, Normas para a Receção e Armazenamento de Substâncias Inflamáveis., 2022.
- [16] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.04, 5a edição, 3a revisão, Normas para a Recepção e Armazenamento de Matérias-Primas e Material de Embalagem., 2019.
- [17] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.28, 2a edição, 3a revisão, Distribuição semi-automática (PYXISTM)., 2021.
- [18] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.08, 5a edição, 2a revisão, Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos., 2019.
- [19] Santos A and Domingos S. Reconciliação da Medicação: Um Conceito Aplicado ao Hospital.Bol do CIM 2013.
- [20] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.04, 6a edição, 2a revisão, Dispensa de medicamentos em ambulatório., 2019
- [21] Portaria no 48/2016, de 22 de março. Diário da República n.º 57/2016, Série I de 2016-03-22. Ministério da Saúde. Dispensa e utilização de medicamentos prescritos a doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idio., 2016.
- [22] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.26, 4a edição, 2a revisão, Circuito de Estupefacientes e Psicotrópicos., 2019.

- [23] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.05, 1a edição, 4a revisão, Circuito de medicamentos hemoderivados., 2020.
- [24] Despacho conjunto n.o 1051/2000, de 14 de Setembro. Diário da República, 2.a Série, n.o 251, de 30 de Outubro de 2000. INFARMED. Registo de medicamentos derivados de plasma., 2000.
- [25] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.32, 2a edição, 3a revisão, Reposição dos stocks de complexo Protrombínico e Fibrinogénio Humano no Serviço de Imunohemoterapia., 2021.
- [26] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.13, 1a edição, 4a revisão, Dispensa de Talidomida., 2020
- [27] Manual de Preparação de Citotóxicos. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos., 2013.
- [28] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.02, 12a edição, 1a revisão, Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos., 2021.
- [29] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.05, 10a edição, 2a revisão, Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica nos serviços farmacêuticos., 2021.
- [30] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.25, 3a edição, 2a revisão, Processo de farmacotecnia., 2020.
- [31] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.03, 4a edição, 3a revisão, Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos., 2020.
- [32] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.12, 7a edição, 3a revisão, Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas não estéreis., 2020
- [33] Portaria no 594/2004, de 2 de junho. Diário da República n.o 129/2004, Série I-B de 2004-06-02. Ministério da Saúde. Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. 2004.

- [34] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.01, 7ª edição, 3ª revisão, Normas para a Reembalagem de medicamentos orais sólidos., 2020.
- [35] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.31, 2ª edição, 3ª revisão, Farmacovigilância e Farmácia Clínica., 2020.
- [36] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.06, 1ª edição, 4ª revisão, Processo de informação de medicamentos., 2020.
- [37] Mateus, D. C. (2012). Formulação de Geles de Morfina para Aplicação Tópica em Feridas Dolorosas. Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.
- [38] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.31, 2ª edição, 3ª revisão, Farmacovigilância e Farmácia Clínica., 2020
- [39] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.30, 1ª edição, 3ª revisão, Processo de farmacocinética., 2020.
- [40] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.09, 1ª edição, 4ª revisão, Sector de Farmacocinética clínica - Procedimentos para os serviços farmacêuticos., 2019
- [41] Lei n.º 21/2014, de 16 de abril de 2014. Diário da República n.º 75/2014, Série I de 2014-04-16. Assembleia da República. Lei da investigação clínica., 2014.
- [42] Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.33, 4ª edição, 2ª revisão, Processo de ensaios clínicos., 2021.
- [43] Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março. Diário da República, n.º 55/2017, Série II de 2017-03-17. Saúde - Gabinete do Ministro., 2017.
- [44] Órgãos de Apoio Técnico - CHUCB | Cova da Beira. Disponível em: <https://www.chcbeira.min-saude.pt/governo-da-sociedade/comissoes-tecnicas/> . Acedido em 7 de junho de 2023.
- [45] Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro. Diário da República n.º 198/2018, Série I de 2018-10-15. Presidência do Conselho de Ministros., 2018.
- [46] Despacho n.º 15423/2013, de 26 de novembro. Diário da República n.º 229/2013, Série II de 2013-11-26. Ministério da Saúde., 2013.

Anexos

Anexo I – Bolsas de nutrição parentéricas disponíveis para prescrição no CHUCB

Nome comercial	Designação	Volume	Veia de administração	Aporte calórico
Nutriflex® Omega Peri	AA. 4,6 g/L N + Glucose 64 g/L + Lip 40 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo 1250 mL	1250 mL	Periférica ou Central	955 Kcal
Smofkabiven® Central	AA. 8 g/L N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo 1477 mL	1477 mL	Central	1600 Kcal
Olimel N12E	AA. 12 g/L N + Glucose 73.3 g/L + Lip 35 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo	1000 mL	Central	950 Kcal
Olimel N12E	AA. 12 g/L N + Glucose 73.3 g/L + Lip 35 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo	1500 mL	Central	1420 Kcal