



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Influência das isoflavonas de soja na expressão de Nrf2**

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

**João Tiago da Silva Rego**

Relatório de estágio para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Doutora Luiza Augusta Tereza Gil Breitenfeld Granadeiro

**Covilhã, Outubro de 2014**



# Dedicatória

Dedico este trabalho à memória da minha Mãe; ao meu Pai António, irmãos Filipe e Paulo e à minha tia Emília. Tudo o que alcancei e alcançarei devo-lhes a eles.



# Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Luiza Granadeiro, pelo apoio incondicional que me prestou durante a realização deste trabalho. A sua orientação e os conhecimentos transmitidos foram indispensáveis para a realização deste trabalho, bem como a sua inteira disponibilidade para responder a qualquer dúvida.

Um profundo agradecimento à Dr.<sup>a</sup> Paula Bártolo, pela disponibilidade em me aceitar como estagiário na sua farmácia, pelos conhecimentos técnico-científicos transmitidos e por todo o seu apoio. Quero agradecer a todos os colaboradores da farmácia Sant'Ana que, juntamente com a sua directora técnica, me receberam de braços abertos e despenderam tempo e esforço para me dar formação que será indispensável para o meu futuro, como farmacêutico.

Gostaria ainda de agradecer a todos os que me ajudaram durante o meu trabalho laboratorial desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS).



# Prefácio

Com o presente trabalho pretende-se expor à comunidade académica o meu relato sobre o estágio curricular do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas, tanto a vertente de investigação como de farmácia comunitária.

No âmbito da investigação "Influência das isoflavonas de soja na expressão de Nrf2", realizei trabalho laboratorial preliminar o qual não consta deste documento.



## Resumo

O presente documento consiste de dois capítulos, o primeiro intitulado "Influência das isoflavonas de soja na expressão de Nrf2" e o segundo com o título "Relatório de estágio em farmácia comunitária".

Quanto ao capítulo I, as isoflavonas de soja são usadas como uma alternativa natural à terapêutica convencional de vários problemas de saúde, nomeadamente osteoporose e sintomas associados à menopausa. Dentre os mecanismos de acção propostos para as isoflavonas de soja, destaca-se a ligação aos receptores de estrogénio e a capacidade antioxidante. O Nrf2 é um factor de transcrição responsável pela indução da expressão de genes citoprotectoras e antioxidantes quando a célula se encontra sob stress oxidativo. O objectivo foi estudar o factor de transcrição Nrf2 como possível marcador da resposta ao efeito das isoflavonas da soja. Para isso foi realizada uma pesquisa de publicações científicas na base de dados Pubmed sendo que as publicações relevantes foram analisadas. O efeito das isoflavonas de soja sobre o Nrf2 parecem ser mediado por múltiplos mecanismos celulares, desde receptores nucleares, a proteínas sinalizadoras e ainda enzimas. As isoflavonas de soja activam a expressão do Nrf2 bem como a acumulação celular deste factor de transcrição.

O capítulo II contém o relato da experiência adquirida durante o estágio em farmácia comunitária. Este estágio decorreu de dia 3 de Fevereiro de 2014 a 25 de Junho do mesmo ano, na farmácia Sant'Ana, Covilhã. Neste relatório analisa-se a organização da farmácia Sant'Ana bem como o seu aprovisionamento, dispensa de produtos aos utentes e alguns aspectos de gestão da farmácia. O estágio curricular é um dos pilares da formação de um futuro farmacêutico.

## Palavras-chave

isoflavonas de soja, nrf2, stress oxidativo, antioxidante, farmácia comunitária



# Abstract

This paper consists of two chapters, the first titled "The influence of soy isoflavone on Nrf2 expression" and the second "Community pharmacy internship report".

As for chapter I, soy isoflavones are used as a natural alternative to conventional therapy of a variety of health issues namely osteoporosis and menopause related symptoms. The estrogen receptor binding capacity and antioxidant action are key mechanisms of action of soy isoflavones. Nrf2 is a transcription factor involved in the cell's response to oxidative stress. It activates cytoprotective and antioxidant gene expression. The purpose of this study was to ascertain if Nrf2 is a possible marker of the response to soy isoflavones effect. To verify this possibility a search for relevant scientific publications was conducted using the Pubmed database. Soy isoflavone effect over Nrf2 seems to be mediated by multiple cellular mechanisms, from nuclear receptors, to signaling proteins and even enzymes. In conclusion, soy isoflavones active the expression of Nrf2 and the nuclear accumulation of this transcription factor.

Chapter II contains the report of the experience acquired during the community pharmacy internship. The internship occurred from the 3rd of February 2014 to the 25th of June of the same year in Farmácia Sant'Ana, Covilhã. This report analysis the organization, provision, product dispensing as well as some aspects of the pharmacy's management. The curricular internship is an important part of the framework of a future pharmacist.

## Keywords

soy isoflavones, nrf2, oxidative stress, antioxidant, community pharmacy



# Índice

Capítulo I - Influência das isoflavonas de soja na expressão de Nrf2 .....	1
1. Introdução .....	1
1.1. Nrf2 - factor 2 relacionado com factor nuclear eritroide tipo 2 .....	1
1.2. Isoflavonas de soja .....	7
2. Objectivo.....	11
3. Métodos .....	12
4. Resultados e discussão.....	13
4.1. Receptor de estrogénios $\alpha$ .....	14
4.2. Retinoic Acid Receptor (RAR) e receptor retinóide X $\alpha$ (RRX- $\alpha$ ).....	14
4.3. PKC e mitogen-activated protein kinase (MAPK).....	15
4.4. Via phosphatidylinositol 3-kinase/Adams Kara Taylor (PI3K/AKT) e outras proteínas tirosina cinase.....	16
4.5. p21 e Myc .....	16
6. Conclusão.....	20
Capítulo II - Relatório de estágio em farmácia comunitária.....	21
1. Introdução .....	21
2. Organização da farmácia Sant'Ana .....	22
2.1. Localização e horário de funcionamento.....	22
2.2. Recursos Humanos .....	22
2.3. Espaço físico.....	23
2.4. Documentação técnico/científica.....	24
2.5. Sifarma 2000 .....	25
3. Aprovisionamento.....	26
3.1. Compras.....	26
3.2. Recepção de encomendas .....	27
3.3. Arrumação .....	29
3.4. Devoluções/Quebras .....	30
4. Dispensa.....	32
4.1. Interação utente-farmacêutico .....	32
4.2. Medicamentos sujeitos a receita médica .....	33
4.3. Vendas Suspensas.....	36
4.4. Reconstituição extemporânea de especialidades farmacêuticas.....	37
4.5. Estupefacientes/Psicotrópicos .....	37
4.6. Automedicação .....	38
4.7. Medicamentos Manipulados.....	39
4.8. Medição de parâmetros bioquímicos.....	41
4.9. Farmacovigilância .....	42
4.10. Valormed e outros resíduos.....	43
5. Contabilidade e gestão da farmácia .....	44
5.1. Receituário e facturação .....	44
5.2. Organização do trabalho.....	46
5.3. Controle de validade.....	46
5.4. Controle da temperatura e humidade.....	46
6. Conclusão.....	48
Bibliografia.....	49
Anexo I.....	54

Anexo II .....	55
Anexo III .....	56



# Lista de Figuras

## Capítulo I

Figura 1 - Ilustração da ligação Nrf2-Keap1-Complexo culina 3-ubiquitina E3 ligase.	1
Figura 2 - Esquema simplificado da via do Nrf2.	2
Figura 3 - Estrutura do Nrf2, com destaque para os domínios mais importantes e respectivas funções.	3
Figura 4 - Estrutura do Keap1, com destaque para os domínios mais importantes e respectivas funções.	3
Figura 5 - Estruturas químicas das isoflavonas de soja e equol.	9
Figura 6 - Esquema da farmacocinética das isoflavonas de soja.	9



# Lista de Tabelas

## Capítulo II

Tabela 1 - Periodicidade de envio para o Infarmed dos registos de entradas, registos De saídas, mapa de balanço e cópia de receitas de estupefacientes/psicotrópicos.	38
---	----



# Lista de Acrónimos

## Capítulo I

UV	Ultravioleta
Nrf2	Nuclear factor erythoid 2 related factor 2
HO-1	Heme Oxygenase-1
$\gamma$ -GCL	$\gamma$ -Glutamylcystein Ligase
Keap1	Kelch-like ECH-associated protein 1
ECH	Enoyl-CoA Hydratase
sMaf	small Musculoaponeurotic Fibrosarcoma
ARE	Antioxidant Response Element
B-TrCP	B-Transducin Repeat-Containing Protein
DNA	Deoxyribunucleic acid
EpRE	Electrophile Response Element
UbcM2	Ubiquitin Conjugating enzyme M2
CNC	Cap'n'Collar
Nrf1	Nuclear factor erythoid 2 related factor 1
Nrf3	Nuclear factor erythoid 2 related factor 3
p45 NF-E2	p45 Nuclear factor-erythoid derived 2
Neh	Nrf2-ECH homology
RXR- $\alpha$	Retinoid X Receptor Alpha
INrf2	Inhibitor of Nrf2
BTB	Broad-Complex, Tramtrack, and Bric a' brac
DGR	Double Glycine Repeat
DPP3	Dipeptidyl Peptidase 3
PALB2	Partner and Localizer BRCA2
PKC	Protein Kinase C
miRNAs	microRNAs
mRNA	RNA mensageiro
LDL	Low Density Lipoprotein
AVC	Acidente Vascular Cerebral
ER	Estrogen Receptor
ER- $\alpha$	Estrogen Receptor $\alpha$
ER- $\beta$	Estrogen Receptor $\beta$
AB1-42	Amyloid Beta 1-42
BRCA2	Breast Cancer type 2 susceptibility protein
RAR	Retinoic Acid Receptor
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
ERK	Extracelular signal-related protein kinase
JNK	c-Jun N-terminal Kinase
PI3K/AKT	Phosphatidylinositol 3-kinase/Adams Kara Taylor
eNOS	endothelial Nitric Oxide Synthase
NO	Óxido Nítrico

## Capítulo II

HDL	High Density Lipoprotein
-----	--------------------------

CIM	Centro de Informação de Medicamentos
CEDIME	Centro de Documentação e Informação de Medicamentos
ANF	Associação Nacional de Farmácias
PIC	Preço impresso na cartonagem
PVP	Preço de venda ao público
PVF	Preço de venda à farmácia
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
DCI	Denominação Comum Internacional
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
SNS	Serviço Nacional de Saúde
RCM	Resumo das Características do Medicamento



# Capítulo I - Influência das isoflavonas de soja na expressão de Nrf2

## 1. Introdução

A homeostasia celular é um processo dinâmico constituído por múltiplos mecanismos, sendo o stress oxidativo aquele que mais contribui para o seu desequilíbrio. O stress é gerado tanto pelo metabolismo celular como por factores externos tais como radiação ultravioleta (UV) ou químicos.<sup>1, 2</sup> Para controlar esta pressão oxidativa a célula dispõe de múltiplos mecanismos dentre os quais se destaca um factor de transcrição Nrf2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2).<sup>2, 3</sup>

### 1.1. Nrf2 - factor 2 relacionado com factor nuclear eritroide tipo 2

O Nrf2 é um factor de transcrição com expressão ubíqua mas especialmente relevante em órgãos associados a pressão oxidativa elevada, como fígado, pulmões e pele.<sup>1, 4</sup>

O Nrf2 funciona como um potente activador da transcrição de um conjunto de genes que codificam enzimas, proteínas antioxidantes, proteínas transportadoras de fármacos, proteínas anti-apoptóticas e subunidades do proteassoma.<sup>1, 5</sup> Concretamente regula a transcrição da superóxido dismutase, heme oxigenase-1 (HO-1, "heme oxygenase-1"),  $\gamma$ -glutamylcisteína ligase ( $\gamma$ -GCL, " $\gamma$ -glutamylcystein ligase"), tioredoxina reductase 1, NAD(P)H:quinona oxidoreductase 1, genes da família da glutathione S-transferase e genes da família de transportadores de fármacos (transportadores associados à resistência a múltiplos fármacos).<sup>3, 6-8</sup> Na totalidade poderá afectar a transcrição de mais de 12 000 genes, 1000 destes de forma directa.<sup>9</sup>

Quando a célula está em repouso, o Nrf2 encontra-se no citosol ligado ao complexo culina 3-ubiquitina E3 ligase através da Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1). A sigla ECH significa a Enoyl-CoA hydratase. Este complexo ao transferir ubiquitina para o Nrf2, marca-o para ser destruído no proteassoma 26S. Esta sequência de eventos acontece preferencialmente no citosol mas pode acontecer no núcleo.<sup>1, 4</sup> (figura1).

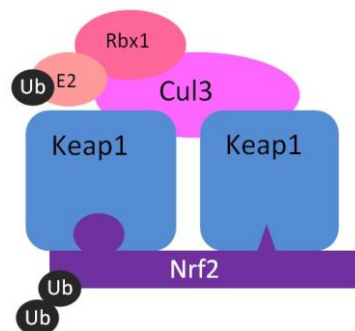


Figura 1 - Ilustração da ligação Nrf2-Keap1-Complexo culina 3-ubiquitina E3 ligase. Um homodímero de Keap1 liga-se a um Nrf2 por dois pontos de ligação, o ETGE e DLG (não representados na figura). Ub: Ubiquitina. Adaptado de <sup>3</sup>

Na presença de stress oxidativo/electrofilico ou outros activadores do Nrf2 o Keap1 torna-se incapaz de mediar a marcação do Nrf2 para ser destruído, o que provoca acumulação do Nrf2, posterior exportação para o núcleo e formação de complexos com proteínas small Musculoaponeurotic fibrosarcoma sMaf. Estes complexos Nrf2-sMaf vão promover a expressão de genes citoprotectores/detoxificantes que irão combater o stress oxidativo (figura 2).<sup>1, 3, 6</sup>

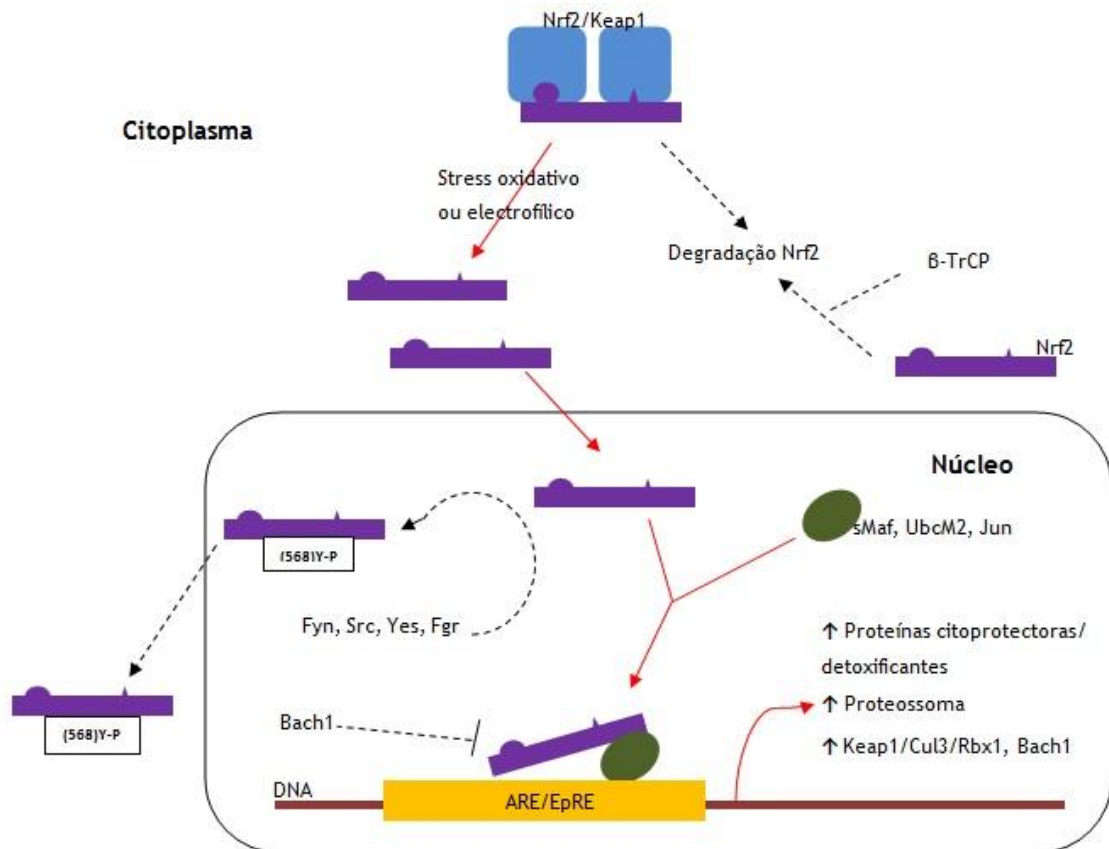


Figura 2 - Esquema simplificado da via do Nrf2. As setas a tracejado representam os eventos característicos do estado de repouso. As setas sólidas representam os eventos que ocorrem após activação da via, por exemplo por stress oxidativo. ARE (Antioxidant Response Element), B-TrCP (B-transducin repeat-containing protein), DNA (Deoxyribonuclein Acid), EpRE (Electrophile Response Element), UbcM2 (Ubiquitin conjugating enzyme M2).

Em condições de repouso o Nrf2 é responsável pela regulação de genes envolvidos na proliferação celular enquanto que em situações de stress oxidativo o Nrf2 regula preferencialmente genes detoxificantes/citoprotectores.<sup>9</sup> Na ausência de stress oxidativo o Nrf2 é constantemente degradado, apresentando um tempo de meia vida de cerca de 20 minutos. A constante degradação mantém baixo o nível celular de Nrf2 o que limita (mas não elimina) a sua acção.<sup>2, 3, 10</sup>

O Nrf2 faz parte da família de factores de transcrição cap'n'collar (CNC) da qual fazem parte outros 3 factores: Nuclear factor erythoid 2 related factor 1 (Nrf1), Nuclear factor erythoid 2 related factor 3 (Nrf3) e p45 Nuclear factor-erythoid derived 2(p45 NF-E2).<sup>1, 2</sup> Esta família CNC possui um domínio "basic leucine zipper" altamente conservado.<sup>11</sup> O Nrf2 é constituído por 7 domínios funcionais Nrf2-ECH homology (Neh), (figura 3).

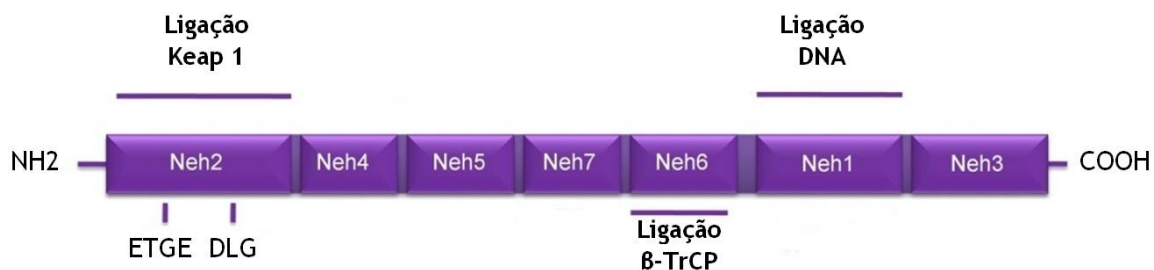


Figura 3 - Estrutura do Nrf2, com destaque para os domínios mais importantes e respectivas funções. Adaptado de <sup>11</sup>.

Do Neh2 destaca-se a presença dos motivos ETGE (glutamato-treonina-glicina-glutamato) e DLG (aspartato-leucina-glicina). Estes são essenciais para a ligação ao Keap1.<sup>6, 11</sup> O Neh4, Neh5 e Neh3 interagem com outras proteínas resultando na activação da transcrição dos genes-alvo do Nrf2.<sup>6, 8, 11</sup> O Neh7 foi descoberto recentemente, sendo que até agora a interação entre este e o retinoid X receptor alpha (RXR- $\alpha$ ) é tudo o que se conhece dele.<sup>6, 8, 11</sup> O Neh6 possui 2 motivos capazes de interagir com a  $\beta$ -TrCP, interacção que resultará na degradação do Nrf2 mediante um complexo de ubiquitina ligase.<sup>6, 11</sup> O Neh1 constitui o domínio de ligação a sMaf, UbcM2, Jun com o DNA<sup>6, 11, 12 1, 3, 8</sup>.

A Keap1, também designada por INrf2 (inibidor of Nrf2), é a principal proteína reguladora do Nrf2. É uma proteína de 69-kD rica em cisteína e constituída por 5 domínios (figura 4), dos quais se destaca o Broad-Complex, Tramtrack, and Bric a' brac (BTB) e o Double Glycine Repeat (DGR).<sup>1, 11</sup>

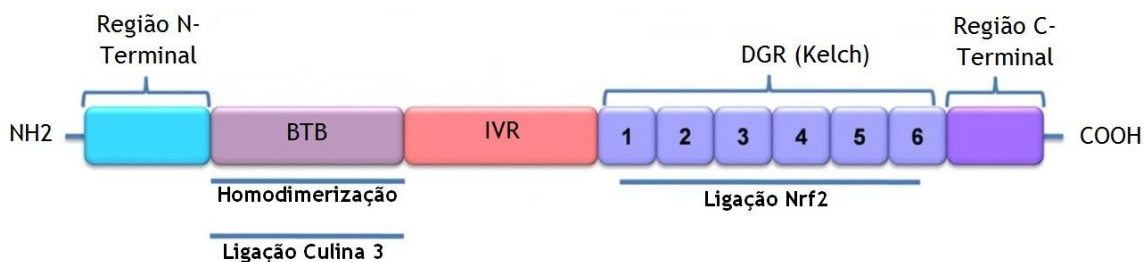


Figura 4 - Estrutura do Keap1, com destaque para os domínios mais importantes e respectivas funções. Adaptado de <sup>11</sup>.

A sua actividade depende da formação de um homodímero e da ligação ao complexo culina 3-ubiquitina E3 ligase. O BTB é essencial para ambos os eventos. O papel principal do DGR é a ligação ao domínio Neh2 do Nrf2, através das 6 estruturas Kelch.<sup>8, 11</sup>

A actividade de um factor de transcrição reflete o balanço entre a sua síntese e a sua degradação. Aquando do estímulo oxidativo/electrofilico, a transcrição do gene de Nrf2 não é significativamente afectada. A activação da via, em condições de stress oxidativo/electrofilico, ocorre devido à interrupção da degradação do Nrf2 mediada pelo Keap1. Este mecanismo de desinibição é comum na activação de factores de transcrição associados a genes de resposta a stress.<sup>3</sup> Sob stress oxidativo/electrofilico, o Keap1 torna-se incapaz de mediar a reacção de ubiquitinação do Nrf2, o que resulta na interrupção da degradação de Nrf2, acumulação e importação deste para o núcleo. No núcleo o Nrf2 forma um complexo com sMaf, UbcM2 ou proteínas Jun aí presentes que vão interagir com uma região no

promotor dos genes-alvo designada de ARE/EpRE, resultando na expressão coordenada de genes citoprotectores (ver figura 2).<sup>3, 13, 14</sup> Ainda sobre os inibidores da via, a proteína citosólica  $\beta$ -TrCP medeia a degradação do Nrf2 por um mecanismo alternativo ao Keap1. No núcleo, as proteínas Fyn, Src, Yes e Fgr fosforilam a tirosina 568 do Nrf2 provocando a sua exportação nuclear, impedindo desta forma a sua acção.<sup>1</sup> Ainda no núcleo, a proteína Bach1 compete com o Nrf2/sMaf pela ligação ao ARE.<sup>1, 13</sup>

A ligação do Nrf2 com o Keap1 em repouso e a forma como esta é quebrada na presença de stress oxidativo/electrofílico é um ponto essencial desta via. Em repouso, um Nrf2 liga-se a um homodímero de Keap1 por dois pontos de ligação. O motivo ETGE do Nrf2 liga-se a um dos Keap1 enquanto que o DLG do mesmo Nrf2 liga-se ao outro Keap1 (ver figura 1).<sup>2, 3, 6</sup> A ligação do ETGE ao Keap1 apresenta uma afinidade 100 vezes superior à verificada na ligação do DLG ao Keap1.<sup>3</sup> A estrutura do Keap1 é rica em cisteína. Na presença de substâncias electrofílicas, os resíduos tiol destes aminoácidos são alterados resultando na interrupção da degradação do Nrf2.<sup>3</sup> A forma como esta interrupção é conseguida é ainda objecto de debate. Uma teoria é que a alteração dos resíduos tiol resulta na perda de afinidade do Keap1 pelo motivo DGR do Nrf2. O Nrf2 continua ligado ao homodímero pelo motivo ETGE mas a perda do segundo ponto de ligação impossibilita a ubiquitinação do Nrf2. Apesar da degradação ser interrompida, o Nrf2 continua ligado ao Keap1 e por isso é incapaz de participar na transcrição dos seus genes-alvo. É o Nrf2 sintetizado *de novo* que irá activar esta transcrição. Este modelo é chamado de "eixo e trinco" (hinge and latch, em inglês). A ligação pelo motivo DLG constitui o trinco enquanto que a ligação pelo ETGE constitui o eixo.<sup>3, 6, 11, 13</sup> No entanto existem evidências de que alguns activadores da via de Nrf2 favorecem a ligação Nrf2/Keap1 pelos dois pontos de ligação em detrimento da ligação apenas pelo motivo ETGE. Para explicar a activação da via provocado por estes activadores, foi proposto que o Keap1 sofreria alterações conformacionais que destabilizariam a ubiquitinação do Nrf2. Como no modelo eixo e trinco, uma vez que o Nrf2 continua ligado ao Keap1, é o Nrf2 sintetizado *de novo* que irá activar a transcrição dos genes-alvo do Nrf2.<sup>6</sup> Outra possibilidade é que a dissociação entre Nrf2 e Keap1 seja completa. A libertação completa do Nrf2 é provocada pela formação de uma ponte dissulfureto intermolecular no homodímero de Keap1, mais concretamente na cisteína 151.<sup>11</sup> O Nrf2 libertado será, pelo menos em parte, responsável pela activação da transcrição dos seus genes-alvo.

O stress oxidativo/electrofílico não é o único evento capaz de quebrar a ligação do Nrf2 ao Keap1. Existe uma miríade de proteínas com esta capacidade, destacando-se a p21, a p62, a dipeptidyl peptidase 3 (DPP3), a partner and localizer BRCA2 (PALB2), a proteína anti-tumoral WTX e as proteínas cinases, com destaque para a protein kinase C (PKC).<sup>1, 3, 4, 11, 14</sup> Existem ainda proteínas capazes de aumentar a transcrição do gene de Nrf2, entre elas a K-Ras, B-Raf e Myc.<sup>1</sup>

A via do Nrf2 pode ser regulada por compostos antioxidantes. O metabolismo celular destes compostos resulta na produção de stress oxidativo que activará a via do Nrf2. A activação da via por antioxidantes parece possuir 3 etapas: a pré-indução, indução e a pós-indução.

A pré-indução consiste na exportação nuclear de inibidores do Nrf2, 0,5 a 1 hora após exposição aos antioxidantes. No núcleo, o Keap1 ligado ao complexo culina 3-ubiquitina E3 ligase é fosforilado, bem como a proteína Fyn e Bach1. De seguida, estes inibidores de Nrf2 fosforilados são exportados do núcleo e posteriormente degradados. A remoção destes inibidores do local de acção do Nrf2 permite uma transcrição mais eficiente dos genes-alvo de Nrf2 na etapa de indução. Na etapa de indução os antioxidantes provocam a libertação do Nrf2 ligado ao Keap1 por modificação da cisteína 151 do Keap1 seguida de fosforilação da serina 40 no Nrf2 pela PKC  $\delta$ .<sup>14</sup> Ocorrerá assim a activação da transcrição dos genes-alvo do Nrf2. A etapa de pós-indução é caracterizada pela síntese *de novo* dos principais inibidores do Nrf2, nomeadamente de Keap1, Fyn e Bach1 cuja actividade restabelece a inibição da via de Nrf2. O Nrf2 regula positivamente a transcrição do gene de Keap1, culina 3, Rbx1 e Bach1<sup>1, 13</sup> o que constitui um sistema de retroalimentação negativo capaz de acelerar a inactivação da via do Nrf2.

O papel dos microRNAs (miRNAs) na regulação da via do Nrf2 só começou a ser elucidado recentemente. Os miRNAs parecem desempenhar um papel importante na via do Nrf2. Por exemplo, o miR-144 e miR-28 interagem directamente com o RNA mensageiro (mRNA) do Nrf2 provocando a diminuição da quantidade de Nrf2. Em células de cancro da mama foi descoberto um miRNA, o MiR-200a, capaz de degradar o mRNA do Keap1.<sup>8, 11</sup> O resultado é a activação da via do Nrf2 e consequente protecção das células cancerígenas frente a desafios oxidativos, inclusive aqueles provocados pelos fármacos usados na terapêutica oncológica.

O grande número de intervenientes na regulação via do Nrf2 demonstra a sua complexidade. *In vivo*, estes intervenientes deverão fazer parte de um rol mais alargado de protagonistas que actuam de forma interdependente. A contribuição individual de cada interveniente dependerá do tipo de estímulo e tecido envolvido.<sup>7</sup>

A alteração da via do Nrf2 foi detectada em diversas patologias entre as quais destaca-se o cancro, hipertensão, aterosclerose, diabetes e as patologias neuro degenerativas.

O Nrf2 possui um duplo papel no cancro. Por um lado a activação do Nrf2 compromete a oncogénese ao proteger as células de danos oxidativos. Entre as diversas evidências que suportam este papel destaca-se a maior susceptibilidade para o desenvolvimento de cancro em modelos animais Nrf2 knockout<sup>8, 11</sup> e a activação da via do Nrf2 pela proteína p21, conhecida pela sua actividade anti-tumoral.<sup>1, 6</sup>

Por outro lado a sobre-activação desta via constitui uma vantagem em células cancerígenas, dado o papel do Nrf2 na diminuição do stress oxidativo e na expressão de transportadores capazes de exportar fármacos citotóxicos.<sup>2, 8, 13</sup> De facto, verificou-se a sobre-activação do Nrf2 em cancros como o do colo do útero, pulmão, mama, cabeça e pescoço, pele, próstata, pâncreas, fígado, rim, entre outros.<sup>1, 3, 11, 13, 15, 16</sup> A sobre-activação pode dever-se a mutações no Keap1 e Nrf2 que levam à activação contínua da via do Nrf2.<sup>1, 3, 13</sup> Doentes oncológicos com estas mutações sobrevivem em média 1 ano, valor que contrasta com os mais de 6 anos de sobrevivência de doentes sem estas mutações.<sup>2</sup> O Nrf2 pode contribuir para a proliferação de

células cancerígenas através da sua influência em algumas vias metabólicas, favorecendo por exemplo a síntese de ácidos nucleicos.<sup>16</sup> Também foi verificado que o Nrf2 compromete a apoptose, uma vez que aumenta a transcrição de proteínas anti-apoptóticas, como por exemplo a Bcl-2. Os oncogenes K-Ras, B-Raf e Myc, discutidos anteriormente, estimulam a transcrição de Nrf2 contribuindo para a tumorigénese.<sup>1, 6, 8, 11</sup> O papel do Nrf2 na metástase necessita ser clarificado. Ratos Nrf2 knockout revelaram maior incidência de metástases em cancro de pulmão.<sup>8</sup> No entanto, noutros tipos de tumor foi encontrada uma associação positiva entre a sobre-activação do Nrf2 e a metástase.<sup>13</sup> O Nrf2 contribui ainda para a angiogénese tumoral.<sup>13</sup>

Concluindo, a desregulação desta via, seja o resultado sub ou sobre-activação pode favorecer o desenvolvimento de neoplasias.

O Nrf2 influencia a hipertensão e aterosclerose. A sob-activação da via do Nrf2 aparenta contribuir para o aumento da tensão arterial.<sup>17</sup> Na aterosclerose, o papel do Nrf2 está mais elucidado. No âmbito desta patologia foi verificada uma sobre-activação da via do Nrf2, tanto no endotélio como nos macrófagos. O stress oxidativo é um dos eventos característicos da aterosclerose. No entanto, o Nrf2 é um potente activador da transcrição do transportador CD36, o qual é responsável pela captação de low density lipoprotein (LDL) oxidada pelos macrófagos. O aumento da captação de LDL oxidada contribui para a formação das células espumosas. Assim a sobre-activação da via do Nrf2 agrava as lesões ateroscleróticas, porque, apesar do Nrf2 diminuir o stress oxidativo, o aumento da expressão de CD36 tem um efeito mais significativo.<sup>2</sup>

Na diabetes mellitus foi detectado sob-activação do Nrf2 que acelera a progressão da nefropatia e cardiopatia. Foi também verificado que em ratos de laboratório a activação do Nrf2 atenua a diabetes mellitus.<sup>4</sup>

Nas patologias neuro degenerativas a desregulação do Nrf2 pode desempenhar um papel significativo. Em doentes com Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica e Huntington foi verificado a sob-activação da via do Nrf2. Na doença de Alzheimer foi verificado que a sobre-activação do Nrf2 prevenia a toxicidade induzida pela acumulação de placas beta-amilóide.<sup>18</sup> Mas é na doença de Parkinson que a desregulação do Nrf2 parece ter mais influência. Em estudos que utilizaram modelos celulares de doença de Parkinson foi verificado que a neuro degeneração associado a Parkinson poderia ser travada com substâncias activadoras da via do Nrf2. Outro estudo concluiu ainda que estas substâncias eram capazes de diminuir a acumulação de  $\alpha$ -sinucleína em neurónios dopaminérgicos, um dos eventos característicos da doença de Parkinson. O Nrf2 parece ainda possuir um papel neuroprotector em eventos neurológicos agudos como o acidente vascular cerebral (AVC) ou traumatismo craniano.<sup>19</sup>

A dermatologia é uma área onde poderia ser interessante a manipulação do Nrf2. De facto, a curto-prazo, alguns activadores do Nrf2 são capazes de proteger queratinócitos contra o dano causado por radiações UV e por químicos. No entanto, em modelos animais foi verificado que a

sobre-activação do Nrf2 a longo prazo pode causar hiperqueratose, formação de quistos, alopecia e lesões semelhantes a cloracne.<sup>20</sup>

O Nrf2 participa ainda no metabolismo ósseo deslocando o equilíbrio formação/destruição para a destruição da massa óssea.<sup>21</sup>

Dado o peso que o Nrf2 possui nas patologias acima referidas e noutras, o desenvolvimento de activadores/inibidores da via do Nrf2 tornou-se uma necessidade. Existe já um activador de Nrf2 no mercado, o fumarato de dimetilo (Tecfidera®) para o tratamento de esclerose múltipla surto-remissão reduzindo a incidência anual de surtos. O desenvolvimento de outro activador, o metil-bardoxolone, foi suspenso na fase 3 do ensaio clínico por motivos de segurança. A indicação terapêutica proposta era o tratamento de nefropatia associada a diabetes mellitus tipo 2. Neste momento estão a decorrer ensaios clínicos para outros activadores do Nrf2 como por exemplo o sulforafano.<sup>19</sup> O desenvolvimento de inibidores tem sido mais modesto dado que só recentemente se começou a perceber os efeitos nocivos da sobre-activação do Nrf2. Até agora foram descritos vários fitoquímicos e alguns ligandos de receptores nucleares com a capacidade de inibir a via do Nrf2.<sup>6, 8</sup>

## 1.2. Isoflavonas de soja

A soja (*Glycine max*) é uma planta originária do continente asiático, cujo grão ou seus produtos derivados são amplamente usados na alimentação da população asiática. Além do interesse nutricional, foi proposto que a soja teria efeitos benéficos em alguns tipos de cancro (nomeadamente cancro de mama e cancro da próstata), patologias do aparelho cardiovascular, osteoporose e síndrome do climatério. No entanto, existe algum receio que o consumo de soja possa ter efeitos prejudiciais no sistema reprodutor, principalmente no feminino.<sup>22</sup> Entre a panóplia de constituintes, às isoflavonas é atribuída a maioria da responsabilidade pelos efeitos da soja.<sup>23</sup>

São inúmeros os estudos sobre os efeitos do consumo de soja na incidência do cancro da mama.<sup>24-26</sup> Os resultados destes estudos são heterogéneos e muitas vezes inconclusivos, mas quando analisados como um todo revelam um modesto efeito da soja na prevenção do cancro da mama. Os estudos comparam as mulheres com o consumo mais elevado de isoflavonas de soja e mulheres com o consumo menor, sendo que o efeito benéfico se faz notar no primeiro grupo de mulheres. O consumo de soja durante a infância e puberdade parece ser essencial para a prevenção do aparecimento do cancro da mama em fases mais tardias da vida, principalmente na menopausa, onde o efeito preventivo das isoflavonas começa a ser significativo.<sup>24, 27</sup> O consumo de soja parece beneficiar especialmente mulheres asiáticas. Nestas mulheres o elevado consumo de soja (15 a 50 mg de isoflavonas por dia) e a maior capacidade de metabolização da daidzeína ao metabolito equol estão entre as razões para o maior benefício da soja nesta sub-população.<sup>27</sup> Por outro lado, em mulheres ocidentais não foi verificada o benefício da soja na prevenção do cancro da mama. O menor consumo de soja (<3 mg de isoflavonas por dia) e a menor produção de equol são razões apontadas para a ausência

de benefício.<sup>28, 29</sup> A influência da soja após diagnóstico do cancro da mama foi também estudada.<sup>30, 31</sup> Neste âmbito, verificou-se uma diminuição modesta da mortalidade e recorrência do cancro da mama devido ao consumo de soja. No entanto são necessários mais estudos para a esclarecer o efeito da soja em doentes com diagnóstico de cancro da mama.<sup>22, 28, 32, 33</sup>

O consumo de soja poderá estar associado à diminuição dos níveis séricos de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos. A diminuição é atribuída às isoflavonas de soja, que contribuem ainda para a diminuição da oxidação das LDL.<sup>22, 23, 29, 34</sup> As isoflavonas poderão beneficiar indivíduos hipertensos pela diminuição da pressão arterial.<sup>35</sup> No entanto os efeitos sobre a dislipidemia e pressão arterial necessitam de mais estudos de forma a comprovar o benefício das isoflavonas de soja sobre o aparelho cardiovascular.

A soja e as suas isoflavonas têm sido estudadas no âmbito do tratamento dos sintomas associados à menopausa. O tratamento farmacológico desta síndrome consiste em terapia hormonal de curta-duração, com potenciais efeitos secundários significativos. A soja e suas isoflavonas são vistas como uma alternativa natural e segura para o tratamento desta síndrome. No entanto, actualmente não existem evidências suficientes que suportem a eficácia da soja ou das suas isoflavonas no tratamento da síndrome do climatério.<sup>22, 36</sup> O que se sabe é que existe um efeito placebo bastante significativo no tratamento desta patologia.<sup>37</sup> Igualmente, o efeito benéfico das isoflavonas de soja na osteoporose não está comprovado.<sup>22, 36</sup>

Entre os mecanismos de acção propostos para as isoflavonas de soja encontra-se a ligação aos receptores de estrogénio (ER, Estrogen Receptor). Por este motivo, as isoflavonas de soja são potenciais disruptores endócrinos. Inúmeros estudos em modelos animais referem alterações na anatomia/regulação do sistema reprodutor feminino, infertilidade e modificações do comportamento sexual, principalmente se a exposição à soja ocorrer pouco depois do nascimento. No entanto, os estudos têm amostras pequenas, resultados díspares e existem muitas incertezas a cerca da transponibilidade das conclusões desde os modelos animais para o ser humano. A crescente utilização de soja na alimentação de lactentes torna necessário a realização de mais estudos para avaliar adequadamente a influência das isoflavonas de soja no sistema reprodutor.<sup>22</sup> Ainda nos lactentes, a soja pode precipitar hipotireoidismo em crianças com ingestão deficiente de iodo.<sup>38</sup>

O conteúdo total de isoflavonas pode variar dos 18 a 562 mg por 100 g de soja. As isoflavonas genisteína e daidzeína destaca-se por constituírem quase a totalidade das isoflavonas presentes na soja (figura 5). Destas duas a genisteína é a mais abundante, representado cerca de 50% das isoflavonas de soja enquanto que a daidzeína representa cerca de 40% da totalidade de isoflavonas presentes na soja. A quantidade relativa de cada isoflavona pode variar de alimento para alimento. Quanto aos efeitos sobre a saúde, estas duas isoflavonas foram extensamente estudadas em múltiplos contextos. Não obstante existem estudos sobre outras isoflavonas de soja como por exemplo a gliciteína (ver figura 5).<sup>22</sup>

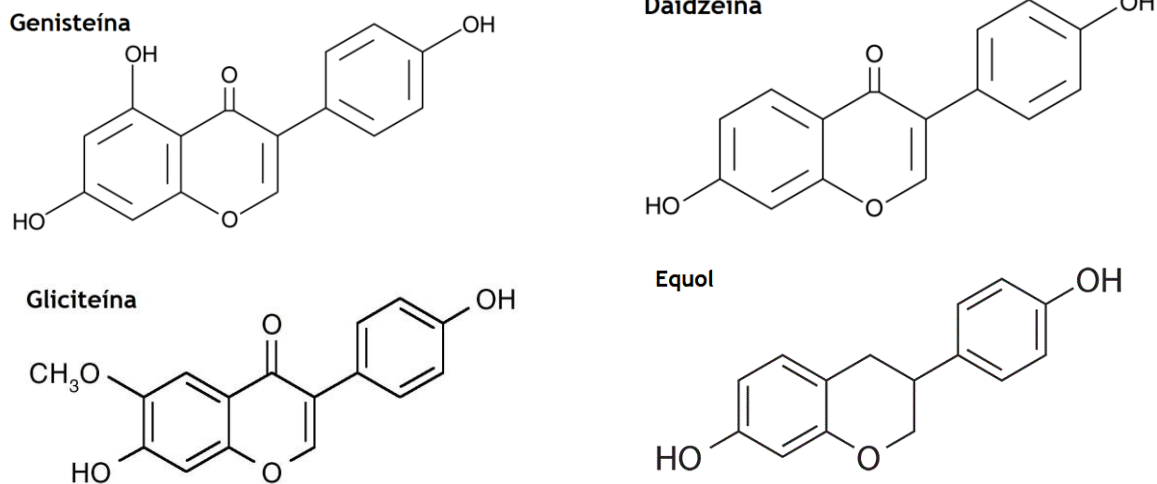


Figura 5 - Estruturas químicas das isoflavonas de soja e equol.

As isoflavonas de soja encontram-se na forma de glicosídeos inactivos. Após ingestão os glicosídeos são hidrolizados por  $\beta$ -glucosidases intestinais resultando na libertação das isoflavonas farmacologicamente activas. Posteriormente, as isoflavonas podem ser absorvidas para a circulação entérica ou metabolizadas pela flora intestinal a metabolitos activos e inactivos. Após absorção, só uma pequena parte será absorvida para a circulação sistémica enquanto que a maior parte das isoflavonas sofrerá conjugação no fígado. Destas isoflavonas conjugadas uma pequena parte é libertada no intestino, onde poderá voltar a ser desconjugada e novamente absorvida ou, na ausência de desconjugação, são eliminadas com as fezes. As isoflavonas sofrem portanto circulação enterohepática. A principal via de excreção é o rim, onde as isoflavonas conjugadas são excretadas (figura 6).<sup>22</sup>

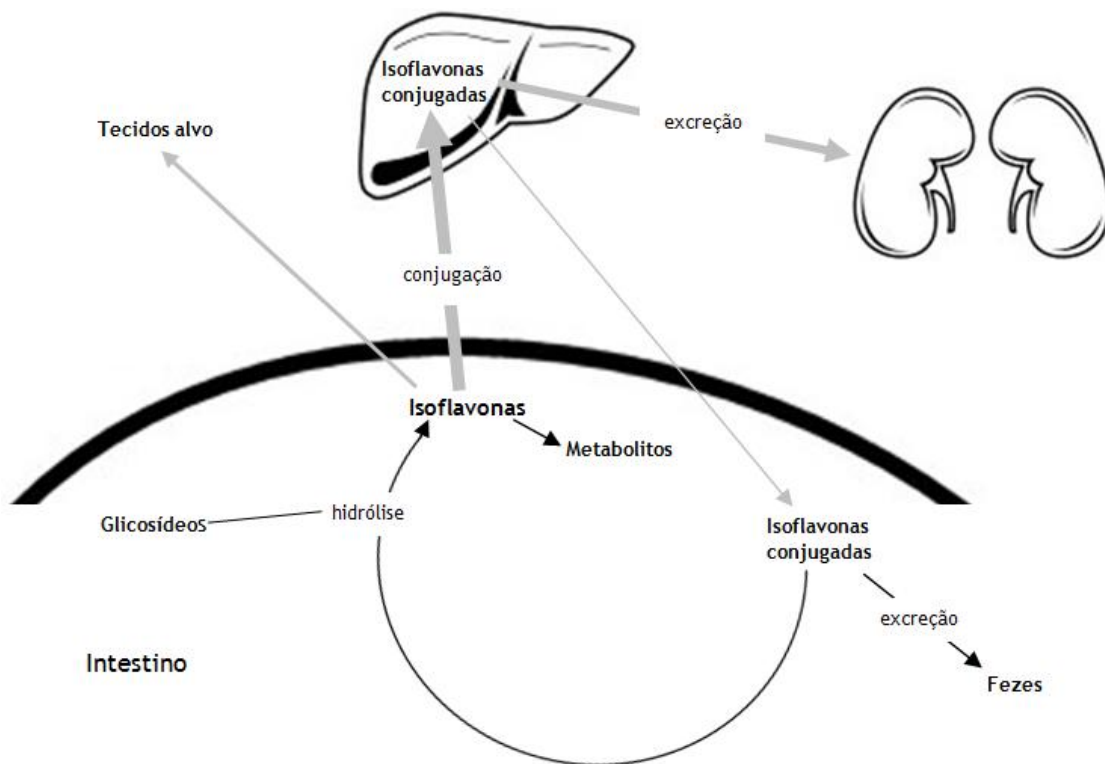


Figura 6 - Esquema da farmacocinética das isoflavonas de soja. A espessura das setas a cinzento traduz a quantidade relativa de isoflavonas que sofre determinado processo.

É necessário realçar que a proporção de glicosídeos/agliconas livres varia de alimento para alimento. Esta proporção afecta a velocidade de absorção das isoflavonas e possivelmente a sua biodisponibilidade. Por exemplo, estes dois parâmetros serão maiores em alimentos com soja fermentada (por exemplo, miso) porque estes têm uma maior proporção de agliconas livres prontas a serem absorvidas.<sup>23, 27</sup>

O metabolismo das isoflavonas no intestino é o factor que mais contribui para a variabilidade inter-individual verificada no efeito terapêutico das isoflavonas de soja.<sup>33</sup> Dos metabolitos das isoflavonas, destaca-se o equol, um isoflavano resultante da metabolização da daidzeína (ver figura 5). Como referido anteriormente, o equol poderá ser uma das explicações para o facto dos benefícios da soja serem maiores na população asiática que na população não-asiática.<sup>22, 34</sup> Cerca de 50% dos asiáticos têm flora intestinal capaz de metabolizar daidzeína a equol enquanto que na população ocidental apenas cerca de 30% têm esta capacidade.<sup>27</sup> Em algumas populações de roedores, 80% tem a capacidade de produzir equol. Além disso, podem apresentar maiores níveis plasmáticos de genisteína que os humanos. Estes dois factores lançam sérias dúvidas a cerca da transponibilidade para humanos dos resultados obtidos em animais.<sup>22, 34, 36</sup>

Em termos bioquímicos a acção das isoflavonas de soja depende principalmente de 3 mecanismos: ligação a ER, inibição de proteínas tirosina cinase e da capacidade antioxidante<sup>22, 39</sup>

A ligação a ER é proposto como o principal mecanismo de acção das isoflavonas de soja. As isoflavonas apresentam fraca actividade estrogénica actuando como moduladores selectivos dos receptores de estrogénio (à semelhança do tamoxifeno). O equol tem maior potência estrogénica que a genisteína e daidzeína. Quanto à afinidade de ligação, as isoflavonas de soja apresentam maior afinidade para o RE- $\beta$ . Por exemplo a genisteína apresenta uma afinidade de 4% para o estrogen receptor  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) e 87% para o estrogen receptor  $\beta$  (ER- $\beta$ ), comparado com estradiol.<sup>22, 36, 40</sup> As proteínas tirosina cinase são elementos essenciais do sistema de sinalização celular. Pensa-se que a genisteína seja capaz de regular 181 tirosina cinases diferentes.<sup>41</sup> Quanto à actividade antioxidante, o equol é o mais potente, seguido da genisteína e por último a daidzeína.<sup>23, 28</sup> No entanto a capacidade destas substâncias em actuar como "scavengers" de radicais livres é baixa.<sup>34, 42</sup> Tendo em conta esta informação, pode-se colocar a hipótese que a acção antioxidante das isoflavonas deve-se ao aumento de expressão de proteínas antioxidantes endógenas através da activação do factor de transcrição Nrf2.

Tendo em consideração a capacidade antioxidante e acção estrogénica das isoflavonas coloca-se em causa a sua utilização em mulheres com cancro da mama hormono-dependente.

## **2. Objectivo**

O objectivo principal deste trabalho foi estudar o factor de transcrição Nrf2 como possível marcador da resposta ao efeito das isoflavonas da soja.

### 3. Métodos

Foram realizadas pesquisas na base de dados Pubmed por artigos com as seguintes palavras chave: "nrf2", "isoflavone", "isoflavone breast cancer/prostate cancer/osteoporosis/cardiovascular/menopause". Apenas os artigos publicados entre Janeiro de 2010 e Outubro de 2014 foram considerados para análise.

Para conhecer a extensão da regulação do Nrf2 por parte das isoflavonas de soja, foi realizada outra procura no Pubmed pelas seguintes palavras chave "isoflavone err beta/mirna/perk/p62/p21/pkc/myc/raf/ras/palb/er alpha/casein kinase/wtx/dpp3/erk/jnk/ask/tak/ppar/rar/map3k5/akt/atm/nrf2/bach/trcp/ubcm2/fyn/src /yes/fgr/keap1".

Em ambos os casos a pertinência dos artigos encontrados foi avaliada.

## 4. Resultados e discussão

Dos artigos considerados pertinentes (n=114), não tive acesso a 36. Assim neste trabalho apenas foram considerados 78 artigos.

A activação da via do Nrf2 ocorre principalmente por diminuição da destruição celular deste factor de transcrição, mais concretamente devido a modificações da Keap1 que prejudicam a sua acção de mediação entre o complexo culina 3- ubiquitina E3 ligase e o Nrf2. Em duas das teorias de ligação Nrf2-Keap1 é referido que a activação da via do Nrf2 dá-se devido ao Nrf2 sintetizado *de novo*. Pode-se especular sobre a existência de diferentes isoformas de Nrf2, que podem apresentar diferenças na sua regulação e no perfil de activação de genes-alvo. As isoformas poderão surgir mediante modificações pós-traducionais ou por processos alternativos de splicing.

O stress oxidativo pode alterar o perfil de proliferação celular. Assim, o Nrf2 pode transcender o seu papel como factor de transcrição e agir como uma proteína de regulação celular.

São diversos os estudos sobre a influência das isoflavonas de soja na expressão/regulação do factor de transcrição Nrf2. O conhecimento dos níveis plasmáticos de isoflavonas, verificados em humanos após o consumo de soja é essencial para a interpretação destes estudos. Assim, a concentração plasmática de genisteína é no mínimo de 40 nM em indivíduos ocidentais enquanto que em indivíduos asiáticos com uma dieta rica em soja, varia entre 1 a 4 µM.<sup>43</sup> As concentrações fisiológicas de daizeína podem variar de 16 a 1401 nM. A concentração de S-(-)equol (em pessoas com capacidade para o produzir) varia entre 10,3 a 139 nM.<sup>44</sup>

Em células Hepa-1c1c7 foi verificado que 5 µM de genisteína, daidzeína ou equol duplicaram a ligação do Nrf2 ao ARE de genes citoprotectores.<sup>45</sup> Noutro estudo com células PC12 foi constatado que 25 µM de genisteína eram capazes de reverter o stress oxidativo causado pela proteína beta amiloide 25-35 (na doença de Alzheimer pode verificar-se a acumulação desta proteína) bem como reverter a diminuição de Nrf2 e alguns dos seus genes-alvo.<sup>46</sup> Zhang et al verificaram um aumento muito significativo da expressão de Nrf2 em células EA hy.926 expostas a apenas 500 nM de genisteína, um valor facilmente alcançável do ponto de vista fisiológico. Este aumento de expressão traduziu-se num aumento de Nrf2 celular, com acumulação nuclear de Nrf2 de forma dose e tempo-dependente.<sup>47</sup>

Os estudos *in vitro* onde se verificou a activação do Nrf2 dependente de isoflavonas de soja possibilitaram e orientaram a realização de estudos *in vivo*. *In vivo*, os investigadores debruçaram-se principalmente sobre o papel da activação do Nrf2, mediada pelas isoflavonas, nas doenças neuro degenerativas. Nas doenças neuro degenerativas, como por exemplo a doença de Alzheimer, um dos eventos bioquímicos característicos é o aumento do stress oxidativo.<sup>18</sup> As isoflavonas de soja são uma opção no combate a este stress oxidativo. Por um lado, apresentam propriedades antioxidantes intrínsecas (são capazes de doar electrões aos radicais livres, neutralizando-os), e por outro são capazes de activar a expressão de proteínas

antioxidantes, mediante o factor de transcrição Nrf2.<sup>4</sup> Outro aspecto essencial na aplicabilidade das isoflavonas em doenças neuro degenerativas é o facto das isoflavonas de soja terem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica.<sup>48, 49</sup>

Em ratos Wistar alimentados com isoflavonas de soja foi verificado um aumento da expressão de Nrf2 e HO-1 em relação aos animais controlo. Em ratos expostos a Amyloid Beta 1-42 protein (AB1-42) foi verificado o aumento do stress oxidativo e da expressão de Keap1, a diminuição do Nrf2, HO-1 e  $\gamma$ -GCL. A HO-1 é a enzima do passo limitante do catabolismo do heme enquanto que a  $\gamma$ -GCL é a enzima do passo limitante da produção de glutathione. As isoflavonas reverteram significativamente estes efeitos da AB1-42.<sup>50, 51</sup> No entanto, noutro estudo não foi verificada qualquer alteração do Nrf2 em ratos expostos a uma concentração média de genisteína de 7,6  $\mu$ M durante 3 semanas. É de realçar que a amostra de ratos neste estudo era reduzida, com 3 animais no grupo de controlo e outros 3 no grupo que recebeu a genisteína.<sup>42</sup>

É necessário cautela a interpretar os efeitos das isoflavonas de soja em modelos animais, principalmente se a via de administração for oral, como é o caso dos 3 estudos citados. Como referido na introdução, os roedores têm maior capacidade de produção de equol e níveis plasmáticos mais elevados de genisteína quando comparados com humanos.

O Nrf2 é regulado por múltiplas vias e diversas proteínas. De seguida serão analisados os efeitos das isoflavonas de soja nos reguladores da via do Nrf2 e a influência destes efeitos na actividade da via.

#### 4.1. Receptor de estrogénios $\alpha$

O ER- $\alpha$  pode ser responsável pela inibição da transcrição de genes dependentes do Nrf2. O ER- $\alpha$  parece interagir fisicamente com o Nrf2, o que possivelmente inibe a acção do Nrf2. Outros estudos verificaram que a via do Nrf2 é activada quando o ER é inibido.<sup>11, 45, 52</sup> O efeito de 18,5  $\mu$ M de genisteína e 78,5  $\mu$ M de daidzeína sobre a expressão do ER- $\alpha$  foi testado por Satih et al em células MCF-7, conhecidas pela sua capacidade de expressão do ER- $\alpha$ . O efeito em células com expressão reduzida do ER- $\alpha$ , MDA-MB-231 e MCF-10a foi também averiguado. Além das isoflavonas de soja, simultaneamente foi adicionado RNA de interferência contra breast cancer type 2 susceptibility protein (BRCA2), o qual é essencial na recombinação e reparação de DNA e cuja expressão está normalmente diminuída em cancros da mama. Verificou-se que ambas as isoflavonas podem diminuir a expressão do ER- $\alpha$  nas células MCF-7 e MDA-MB-231 e aumentar a expressão nas MCF-10a em comparação com as células correspondentes expostas unicamente ao RNA de interferência contra BRCA2.<sup>53</sup> Assim, a diminuição de expressão de ER- $\alpha$  nas células MCF-7 e MDA-MB-231 podem facilitar a acção do Nrf2. Pelo contrário o aumento de ER- $\alpha$  na linha celular MCF-10a pode prejudicar a acção do Nrf2 por interacção física deste com o ER- $\alpha$ .

#### 4.2. Retinoic Acid Receptor (RAR) e receptor retinóide X $\alpha$ (RRX- $\alpha$ )

A via do Nrf2 pode ser inibida pelo RAR  $\alpha$  e  $\gamma$  e pelo RRX- $\alpha$ . Como referido anteriormente, o RRX- $\alpha$  associa-se ao domínio Neh7 do Nrf2. Os RAR normalmente encontram-se associados aos

RRX e são operados por ligando. A ligação do ligando ao complexo RAR-RRX, irá provocar a associação da dupla de receptores a proteínas co-activadoras. O complexo RAR-RRX-(proteína co-activadora) irá interagir com o elemento de resposta a ácido retinóico presente na região promotora de alguns genes, activando a transcrição destes.<sup>11, 54</sup> Foi verificado que a genisteína e a daidzeína, bem como os glicosídeos correspondentes, podem activar o RAR  $\alpha$  e  $\gamma$ . Entre as duas agliconas, a daidzeína é aquela que apresenta maior potência de activação, verificando-se um aumento significativo da actividade de RAR a partir de 10  $\mu\text{M}$  de daidzeína. Constatou-se ainda que a daidzeína é um ligando do RAR  $\alpha$  e  $\gamma$  e que a extensão da activação de RAR é proporcional à dose de daidzeína.<sup>54</sup> Noutro estudo foi verificado um aumento da expressão de RAR  $\alpha$  em células MDA-MB-231, expostas a 18,5  $\mu\text{M}$  de genisteína. Desta forma a genisteína e principalmente a daidzeína poderão inibir a via do Nrf2. Nas células MDA-MB-231 ocorreu uma diminuição muito significativa da expressão de RRX- $\alpha$  imputado à genisteína e daidzeína, o que pode facilitar a acção do Nrf2.

#### 4.3. PKC e mitogen-activated protein kinase (MAPK)

Em células Caco-2, foi verificado que a genisteína provoca o aumento da expressão e actividade das enzimas HO-1 e  $\gamma$ -GCL, as quais protegem as células do stress oxidativo. O aumento destas enzimas dependeu do Nrf2. Foi verificado que a genisteína, numa concentração de cerca de 10  $\mu\text{M}$ , causava o aumento da actividade e expressão de Nrf2 mediante activação da PKC e da "extracelular signal-related protein kinase (ERK).<sup>1, 55</sup> A PKC é um elemento importante na transmissão de sinais extracelulares e na regulação de processos metabólicos dependentes de cálcio. Quanto à ERK, na acção das isoflavonas normalmente estão implicadas 2 proteínas ERK, a ERK1 e ERK2, normalmente designadas em conjunto como ERK1/2. As ERK1/2 estão envolvidas na resposta celular a sinais de stress e de proliferação.<sup>55</sup> De volta à activação da PKC, a genisteína aumenta também os níveis desta cinase.<sup>56</sup> Foi ainda detectado que a activação da ERK pela genisteína além de ser dose e tempo dependente, perdura mesmo depois de retirada a genisteína.<sup>57, 58</sup> Borrás et al constataram que uma exposição de 3 min a 500 nM de genisteína em células MCF-7 era suficiente para se verificar uma activação significativa de ERK.<sup>59</sup> No entanto, noutros estudos não foi detectado a activação da ERK1/2 após exposição a concentrações de genisteína até 50  $\mu\text{M}$ .<sup>60, 61</sup> Existem ainda outros estudos onde foi demonstrado que a genisteína inibe a activação das ERK1/2.<sup>41, 57</sup> Além da genisteína também o equol activa a ERK1/2. Esta activação parece depender da indução da via PI3K, discutida adiante.<sup>62</sup> A indução da proteína p21 em células HL60 (células leucémicas promielocíticas humanas) auxilia a activação da família de proteínas MAPK, da qual fazem parte as ERK1/2.<sup>57</sup> De forma recíproca, a activação das ERK's parece induzir a p21.<sup>58</sup>

Outro membro das MAPK's, a c-Jun N-terminal kinase (JNK), envolvida no crescimento e apoptose celular, pode fosforilar o Nrf2 libertando-o da Keap1.<sup>11, 55</sup> Foi constatado que 4  $\mu\text{M}$  de genisteína foi suficiente para reverter a acumulação e activação da JNK num modelo celular de resistência a insulina induzida por ácidos gordos.<sup>63</sup> Portanto, a inactivação da JNK pela genisteína poderá prejudicar a activação da via do Nrf2. Por outro lado, noutro estudo em que células HUVEC foram expostas até 100  $\mu\text{M}$  de genisteína, não foram detectadas alterações significativas na JNK.<sup>61</sup>

Os estudos sobre gliciteína são, ao contrário da genisteína e daidzeína, escassos. Num estudo onde astrócitos foram expostos a 50  $\mu$ M de gliciteína, foi verificado um aumento da importação nuclear de Nrf2 e da ligação de Nrf2 ao ARE. Adicionalmente a quantidade nuclear de c-Jun (uma das proteínas que interage com o Nrf2 e medeia a ligação à região ARE) aumentou. Verificou-se ainda uma activação das ERK, JNK e AKT.<sup>49</sup>

#### 4.4. Via phosphatidylinositol 3-kinase/Adams Kara Taylor (PI3K/AKT) e outras proteínas tirosina cinase

A via PI3K/AKT é essencial para a proliferação e apoptose celular. Foi verificado que o S-(-)equol e a daidzeína activam o Nrf2 mediante a via PI3K/AKT e o ER. Como referido anteriormente o equol é um dos metabolitos da daidzeína, produzido por metabolização bacteriana no intestino humano. Esta metabolização é estereoespecífica formando-se unicamente o S-(-)equol. 10 nM de s-(-)equol causam a acumulação de Nrf2 em células endoteliais EA hy.926 e HUVEC. A acumulação é concentração-dependente sendo que atinge o plateau quando a concentração de s-(-)equol é de 50 nM. A acumulação de Nrf2 mediada por S(-)equol deveu-se à alteração da inactivação do Nrf2 e não a um aumento da síntese deste factor de transcrição. Nas células EA hy.926, além do S-(-)equol também a daidzeína (500 nM) causa a acumulação de Nrf2. O PI3K/AKT e o ER foram determinantes na importação nuclear do Nrf2 quando a célula é exposta a S-(-)equol e a daidzeína. Uma das vantagens deste estudo foi o uso de concentrações fisiológicas de S-(-)equol e daidzeína.<sup>44</sup> O papel do equol sobre o PI3K/AKT é elucidado noutro estudo, onde foi verificado que a exposição a 100nM de equol por 2 min seria suficiente para causar a activação da AKT em células HUVEC. Já a genisteína inibe a activação da AKT, o que prejudica a activação da via do Nrf2.<sup>40, 58, 64-66</sup> No entanto num estudo com células Caco-2 expostas a genisteína não foram verificadas alterações significativas na quantidade e activação de AKT.<sup>55</sup>

Foi verificado que a genisteína inibe as proteínas tirosina cinase Fyn, Src e Fgr.<sup>41</sup> Como discutido anteriormente, estas proteínas são responsáveis pela exportação nuclear do Nrf2. Portanto, a inibição destas tirosina cinase poderá facilitar a acumulação nuclear do Nrf2 e a consequente expressão dos genes-alvo do Nrf2.

#### 4.5. p21 e Myc

A genisteína aumenta a expressão da proteína p21 em diversos tipos de células de forma dose e tempo dependente. A magnitude do aumento varia consoante o modelo celular mas no geral, só a partir dos 20  $\mu$ M de genisteína se verifica um aumento significativo do nível de mRNA e de proteína p21. A proteína p21, conhecida pela sua actividade anti-tumoral, interage com o motivo DLG do Nrf2 impedindo a ubiquitinação deste factor de transcrição, activando assim a via do Nrf2.<sup>58, 65-75</sup> Ou seja, o aumento de proteína p21 causado pela exposição a genisteína pode aumentar a actividade da via do Nrf2. O ER- $\beta$  participa na expressão da p21. Quando células que expressam o ER- $\beta$  são expostas a genisteína, parte do aumento de expressão da p21 deve-se à modulação do ER- $\beta$ . Assim a genisteína é capaz de aumentar a expressão de p21 tanto por mecanismos dependentes do ER- $\beta$  como por mecanismos independentes a este

receptor. Curiosamente, a genisteína e a daidzeína parecem ainda promover a expressão do ER- $\beta$ .<sup>44, 76</sup>

Quanto ao oncogene *Myc*, 5  $\mu$ M de genisteína parecem ser suficientes para diminuir a expressão de *Myc* para cerca de metade. Como o *Myc* pode aumentar a expressão de Nrf2, a diminuição de *Myc* poderá comprometer a actividade de Nrf2 durante períodos de stress oxidativo.<sup>1, 67</sup>

#### 4.6. endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS)

Foi verificado que substâncias dadoras de óxido nítrico (NO) são capazes de activar o Nrf2. A genisteína induz a produção intracelular de NO pela activação (por fosforilação) da eNOS.<sup>43, 48, 77</sup> Em células HUVEC expostas a genisteína, daidzeína e equol a activação da eNOS ocorreu cerca de 2 min após exposição e dependeu da ERK1/2 e AKT. Em células endoteliais de origem bovina verificou-se que a activação de eNOS pela genisteína além de ser mais demorada (5 - 10 min) não dependeu das ERK1/2 nem da via PI3K/AKT.<sup>43</sup> O aumento da produção de NO parece ser o principal mecanismo responsável pela activação da via do Nrf2 em células endoteliais expostas a isoflavonas de soja.

Wang et al, após verificarem a activação da eNOS por genisteína (1 mg/kg), administrada por via parenteral a ratos, estudaram a influência desta activação sobre o Nrf2. *In vivo* foi verificado que a genisteína pode activar a via do Nrf2 mediante a activação da eNOS. O aumento da concentração intracelular de NO facilita a S-nitrosilação dos resíduos de cisteína da Keap1 e conseqüentemente a acumulação de Nrf2. A importação nuclear de Nrf2 só se tornou-se evidente 1 dia após a exposição a genisteína.<sup>77</sup> O facto de a genisteína ter sido administrada por via parenteral permite uma avaliação mais fidedigna dos efeitos da genisteína pois evita-se as variações associadas ao processo de absorção da genisteína. No entanto, a administração parenteral apresenta um claro desvio da realidade, uma vez que as isoflavonas são quase sempre administradas por via oral.

Noutro estudo com ratos Wistar submetidos a uma dieta rica em proteína de soja (com alto conteúdo de isoflavonas), foi verificado um aumento de quase 3 vezes do mRNA de eNOS nos ratos submetidos a esta dieta durante pelo menos 6 meses.<sup>78</sup> Este estudo evidencia que os efeitos das isoflavonas podem estar dependentes do uso crónico e podem demorar meses até que o efeito seja significativo. Apesar deste método representar melhor a realidade (administração oral de isoflavonas), dado que é administrada uma mistura heterogénea de isoflavonas e não uma isoflavona específica, torna-se impossível perceber qual a contribuição de cada isoflavona para o efeito.

As isoflavonas de soja são capazes de activar a via do Nrf2. As diferentes isoflavonas podem regular a via do Nrf2 mediante o ER- $\alpha$ , RAR, RRX- $\alpha$ , PKC, alguns membros da família das MAPK, a via PI3K/AKT, p21, *Myc* e a regulação da produção de NO.

Dos estudos consultados, a grande maioria usou a genisteína como modelo para as isoflavonas de soja. Como referido anteriormente, a genisteína e a daidzeína representam cerca de 90%

das isoflavonas presentes na soja, sendo que a genisteína é a mais abundante. Assim, são necessários mais estudos sobre o efeito da daidzeína, gliciteína e equol sobre o Nrf2. Destas moléculas, a mais promissora é o equol. Esta é a que apresenta maior potência estrogénica e capacidade antioxidante, sendo muitas vezes apontada como a razão para o benefício terapêutico da soja ser maior na população asiática que na população ocidental, dado que na Ásia existe uma maior prevalência de indivíduos produtores de equol que no ocidente.

A maioria dos estudos consultados usa concentrações de isoflavonas superiores às verificadas em indivíduos com dietas ricas em soja ou que tomem isoflavonas na forma de suplementos. Assim, a utilidade prática destes estudos é limitada, uma vez que os efeitos foram detectados com concentrações não fisiológicas de isoflavonas. Por exemplo, a inibição de tirosina cinases pela genisteína foi normalmente verificada a partir de 10  $\mu\text{M}$  desta isoflavona, enquanto que a concentração máxima em indivíduos com alto consumo de soja ronda os 4  $\mu\text{M}$ . Na modulação da expressão do ER- $\alpha$  foram também utilizadas concentrações não fisiológicas de isoflavonas. Dado a influência limitada que as isoflavonas de soja, em concentrações fisiológicas, possuem sobre as proteínas tirosina cinase e expressão de ER- $\alpha$ , torna-se provável que a capacidade antioxidante seja o mecanismo com maior peso na regulação do Nrf2. Não obstante, dentro de concentrações fisiológicas, o efeito sobre o Nrf2 resulta muito provavelmente do efeito conjunto das isoflavonas sobre a expressão de ER- $\alpha$ , as tirosina cinases e o stress oxidativo. A contribuição individual de cada um destes factores variará segundo o tipo de célula.

Ainda sobre o papel antioxidante das isoflavonas de soja, seria interessante perceber se são as isoflavonas de soja directamente responsáveis pelo aumento da actividade de Nrf2 se este aumento resulta de algum metabolito das isoflavonas.

O modo como a célula regula a expressão do gene de Nrf2 é pouco conhecido. Assim, o aumento de mRNA de Nrf2 verificado após exposição a isoflavonas, em alguns dos estudos, reitera a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre a regulação da expressão do Nrf2. São poucas as proteínas descritas capazes de aumentar a expressão do gene de Nrf2.

Dos modelos celulares usados, as células onde o efeito das isoflavonas sobre o Nrf2 é mais pronunciado são as células endoteliais, nomeadamente HUVEC e EA hy.926.

Nos modelos celulares e *in vivo* de neuro degeneração, o efeito das isoflavonas assentou no restabelecimento da actividade do Nrf2 e no reequilíbrio do stress oxidativo. Ou seja, nos controlos sanos em que foi administrado isoflavonas quase nunca foi detectado a activação do Nrf2 ou diminuição do stress oxidativo. São necessários mais estudos para perceber a razão pela qual o efeito das isoflavonas nas patologias neuro degenerativas parece ser limitada aos tecidos lesados sem se verificar efeitos no tecido saudável. Por outro lado esta "selectividade" de efeito torna mais apetecível o uso de isoflavonas de soja em patologias neuro degenerativas, uma vez que em princípio os efeitos benéficos ocorrerão no tecido "doente" sem se verificar efeitos deletérios sobre o tecido nervoso saudável.

Quase a totalidade dos estudos analisa os efeitos das isoflavonas de soja a curto-prazo. *In vivo*, o efeito máximo das isoflavonas sobre o Nrf2 poderá demorar semanas ou mesmo meses a ser atingido e dependerá do consumo crónico de soja, produtos derivados ou suplementos alimentares.

Um aspecto a ter em conta quando se analisa o efeito das isoflavonas na regulação do factor de transcrição associado a stress oxidativo Nrf2, é que a cultura celular é um método onde inevitavelmente as células são expostas a maior stress oxidativo que células inseridas num organismo vivo. Assim, a via do Nrf2 nas células em cultura celular poderá estar parcialmente activada. O efeito que este maior estado de activação do Nrf2 teria nos resultados finais dos ensaios é corrigido pelo uso de controlos experimentais. No entanto, se este maior estado de activação do Nrf2 contribuir sinergicamente para os efeitos das isoflavonas, então estes efeitos poderão ser sobre ou sub valorizados em modelos celulares. Por exemplo, o mRNA de Nrf2 aumenta 200% em células tratadas com uma isoflavona em comparação com células controlo. Se ocorrer sinergismo entre o stress oxidativo associado à cultura celular e o efeito da isoflavona, então parte do aumento de 200% de mRNA associado à isoflavona pode ainda ser imputável ao stress oxidativo associado à cultura celular.

## 6. Conclusão

Actualmente, as isoflavonas de soja são usadas no tratamento de diversas patologias como uma alternativa natural aos tratamentos convencionais. O aumento verificado nos últimos anos no consumo de isoflavonas aumenta a necessidade de se realizarem mais estudos para confirmar as suas propriedades terapêuticas.

Com este trabalho podemos concluir que as isoflavonas de soja podem activar a transcrição de Nrf2. Não obstante, a regulação da via do Nrf2 por parte das isoflavonas parece depender mais da regulação da degradação de Nrf2 que da regulação da expressão deste factor de transcrição. O efeito das isoflavonas de soja sobre o Nrf2 parece ser mediado por um amplo conjunto de proteínas celulares, que vão desde receptores nucleares, a proteínas de sinalização e ainda enzimas.

O Nrf2 é um potente factor de transcrição responsável pela expressão coordenada de genes citoprotectores que irão neutralizar o stress oxidativo celular. Assim a activação do Nrf2 poderá ser uma alternativa interessante no combate à lesão oxidativa.

No entanto, o conhecimento actual sobre o efeito das isoflavonas de soja sobre a regulação da via do Nrf2 é ainda muito limitado. Serão necessários mais estudos para elucidar a via do Nrf2 e os mecanismos envolvidos na activação desta via pelas isoflavonas de soja.

# Capítulo II - Relatório de estágio em farmácia comunitária

## 1. Introdução

No âmbito dos cuidados de saúde, a farmácia comunitária desempenha um papel fundamental na promoção de saúde e no uso racional do medicamento. A proximidade com a população aliada a recursos humanos especializados na área do medicamento são os factores que mais contribuem para a relevância deste serviço em termos de saúde pública. Este último factor faz com que o utente veja a farmácia não apenas como o local onde compra os seus medicamentos, mas como um local onde receberá informação fidedigna sobre assuntos relacionados com a sua saúde.

Nos recursos humanos de uma farmácia destaca-se o farmacêutico, pela maior extensão da sua preparação académica, pelas tarefas desempenhadas na farmácia e pela responsabilidade acrescida destas. É importante lembrar que depois da prescrição do médico, o último "filtro" é o farmacêutico, o qual deverá ser capaz de detectar quaisquer anomalias relacionadas com a terapêutica.

A constante evolução da farmacologia e tecnologia farmacêutica implica a entrada no mercado de novos princípios activos e novas formas farmacêuticas. A actualização de conhecimentos por parte dos colaboradores da farmácia é absolutamente necessária, pois só assim é possível prestar aconselhamento correcto e de qualidade aos utentes.

De seguida encontra-se o relato da minha experiência em farmácia comunitária resultante do estágio curricular, inserido no mestrado integrado em ciências farmacêuticas. Este estágio decorreu de dia 3 de Fevereiro de 2014 a 25 de Junho do mesmo ano, na farmácia Sant'Ana, Covilhã.

## 2. Organização da farmácia Sant'Ana

### 2.1. Localização e horário de funcionamento

A farmácia Sant'Ana, em funcionamento desde Março de 2010, localiza-se na cidade da Covilhã, mais concretamente na freguesia de Boidobra. Encontra-se inserida no centro comercial Covilhã Shopping, a cerca de 200 metros do Centro Hospitalar Cova da Beira. Dada a sua localização privilegiada, uma parte substancial dos utentes da farmácia visitam-na após uma consulta no hospital.

O horário de funcionamento da farmácia é das 9h às 22h sem interrupção para almoço, 7 dias por semana, incluindo feriados.

### 2.2. Recursos Humanos

São indubitavelmente o ponto chave para o sucesso de qualquer farmácia comunitária. Na farmácia Sant'Ana a equipa é constituída por:

- Dra. Paula Bártolo - Directora Técnica;
- Alexandra Abreu - Farmacêutica Substituta;
- João Silva - Farmacêutico;
- Carolina Goulão - Farmacêutica;
- Tiago Matas - Técnico de Farmácia;
- Rute Valentim - Técnica Auxiliar de Farmácia;
- Cláudia Justino - Técnica Auxiliar de Farmácia;
- Marilza Santos - Auxiliar de Limpeza.

É esta equipa que assegura o fornecimento de serviços de saúde de elevada qualidade, zelando pelo bom uso do medicamento e qualquer outro produto de saúde. A existência de uma equipa com elementos de diferentes valências académicas é uma mais valia para o utente e farmácia, devido à complementaridade de conhecimentos e competências. De destacar a quantidade considerável de farmacêuticos em relação ao número total de colaboradores, em comparação com outras farmácias.

Estão disponíveis na farmácia serviços de enfermagem, nutrição e audiolgia. Às segundas, quartas, sextas-feiras, sábados e domingos estão disponíveis, na farmácia, durante uma hora, serviços de enfermagem da responsabilidade da enfermeira Maria José Carreira. Quanto aos serviços de nutrição estes são realizados semanalmente pela técnica auxiliar de farmácia Cláudia Justino, cuja formação base é nutrição. O serviço de audiolgia decorre na primeira segunda-feira de cada mês, a cargo da técnica de audiolgia da empresa "Casa do Ouvido", Dalila Pereira.

### 2.3. Espaço físico

O espaço físico da farmácia Sant'Ana está organizado da seguinte forma:

Rés do chão

- área de atendimento ao público;
- área de atendimento personalizado;
- zona de recepção de encomendas;
- laboratório.

1º andar

- armazém;
- biblioteca;
- gabinete da directora técnica;
- vestiário;
- instalações sanitárias.

A área de atendimento ao público é uma área ampla, com condições de temperatura e luminosidade controladas. Está constituída por vários armários com produtos de venda livre acessíveis ao utente sem necessidade de intervenção de um funcionário. Existem no total 9 armários, com produtos de higiene pessoal, puericultura, alimentação infantil, suplementos alimentares para grávidas e crianças, dermocosmética, produtos capilares, higiene oral, material de penso, antissépticos, entre outros. Existe ainda uma balança com um medidor de tensão arterial incorporado, o sistema de senhas de atendimento e os balcões de atendimento. No início do estágio haviam 3 balcões de atendimento informatizados sendo que a meados de Março passaram a 4 balcões. Foi a grande afluência de utentes em determinados momentos do dia que motivou esta mudança.

Na área de atendimento personalizado encontra-se uma maca, armário com lavatório, uma secretária e contentores para resíduos biológicos e cortantes. É neste espaço que são prestados os serviços de enfermagem, consultas de nutrição e audiologia, e medição de parâmetros bioquímicos. Para isso existe um aparelho capaz de ler tiras reactivas para a determinação de colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, ácido úrico e glicémia. Além destes serviços existe a possibilidade de se realizarem testes de gravidez a utentes. Existe ainda um medidor de tensão arterial portátil. Adicionalmente, quando no atendimento seja necessário um ambiente mais privado, por solicitação do utente ou iniciativa do colaborador, este é o espaço de eleição.

A zona de recepção de encomendas localiza-se nas traseiras da farmácia que além da recepção constitui o armazém principal da farmácia. É constituída por um frigorífico para os produtos que necessitam de refrigeração, um armário para medicamentos, um posto de

trabalho informatizado para a recepção de encomendas, um armário, também informatizado, que regista o vídeo das camaras de vídeo-vigilância e a facturação da farmácia. Existe ainda uma pequena dispensa para a armazenagem de produtos diversos.

É no laboratório onde se preparam os medicamentos manipulados e se realiza a reconstituição extemporânea de especialidades farmacêuticas. O laboratório possui as condições adequadas para a preparação de manipulados, verificando-se a presença de uma balança, de precisão sensível à miligrama, um banho termostaticado, exaustor, zona de lavagem de material e claro, o material e os reagentes necessários para a preparação dos manipulados mais comuns. Dentre a documentação referente à preparação de medicamentos manipulados existe o formulário galénico português, ficha de matérias-primas, registo de preparação de medicamentos manipulados e ficha de segurança das matérias-primas.

O armazém é constituído por armários onde são arrumados os produtos de saúde que por falta de espaço não podem ser arrumados na área de atendimento ao público ou no armário na zona de recepção de encomendas.

A biblioteca é um pequeno gabinete onde podem ocorrer acções de formação e onde se armazena documentação variada (por exemplo, facturas de fornecedores e contagens de existências).

As instalações sanitárias são essencialmente destinadas aos colaboradores da farmácia.

#### 2.4. Documentação técnico/científica

A área do medicamento e saúde humana é complexa e em constante evolução. Por mais conhecedores que os colaboradores sejam, haverá sempre espaço para dúvidas e incertezas. É por isso essencial a existência de recursos bibliográficos, actualizados, disponíveis para consulta na farmácia.

Em relação à documentação científica, é de realçar a presença do formulário galénico português, o simposium terapêutico, o índice nacional terapêutico, farmacopeia portuguesa e prontuário terapêutico, estes dois últimos de presença obrigatória.<sup>79, 80</sup> O Infarmed, o Centro de Informação de Medicamentos (CIM) e o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME) (estes dois últimos pertencentes à ordem dos farmacêuticos e ANF, respectivamente) constituem outras fontes de informação ao dispor das farmácias.

Além da vertente científica, encontram-se na farmácia compilações de direito farmacêutico, o código deontológico da ordem dos farmacêuticos e os acordos entre ANF e outras entidades.

## 2.5. Sifarma 2000

A farmácia faz uso do software informático Sifarma 2000, o qual constitui um auxílio quase indispensável a todas as tarefas desempenhadas na farmácia de oficina. De todas as mais valias deste software destaca-se a qualidade da informação associada a cada medicamento. Cada um tem associado o conjunto de informações essenciais ao seu uso correcto e seguro, como por exemplo a posologia, interacções e reacções adversas. O Sifarma 2000 permite ainda o acesso a informação sobre fornecedores, utentes, dados de facturação entre outros. O Sifarma é uma fonte de informação centralizada, de fácil acesso e em constante actualização. Dado a constante evolução legislativa na área do medicamento e os avanços na farmacoterapia a constante actualização do software é um aspecto essencial para a sua utilidade no dia-a-dia da farmácia.

### 3. Aprovisionamento

A farmácia comunitária é um negócio que implica a distribuição de produtos de saúde, provenientes de distribuidores grossistas ou das próprias indústrias farmacêuticas, aos utentes. O aprovisionamento é portanto uma das actividades centrais da farmácia.

#### 3.1. Compras

A aquisição dos produtos de saúde da farmácia é quase exclusiva responsabilidade do director técnico. É ele que estuda as necessidades da farmácia analisando as existências, o perfil de entradas e saídas dos produtos e as condições de compra dos vários fornecedores.

Um dos factores a ter em conta é o perfil sazonal de alguns produtos, o que obriga ao reforço do stock em determinada altura do ano. Protectores solares, medicação antialérgica, produtos para constipação/gripe são alguns dos exemplos. Além do perfil sazonal, nos dias em que a farmácia se encontra de serviço procede-se a um reforço geral do stock, principalmente de antibióticos.

Podemos distinguir 3 tipos de encomendas: a encomenda diária, a instantânea e as compras directas.

A manutenção do stock da farmácia é conseguida maioritariamente pelas encomendas diárias. *Durante o estágio tive a oportunidade de realizar algumas encomendas diárias, sempre sob supervisão da directora técnica.* Estas são realizadas diariamente com o objectivo de repor grande parte dos produtos vendidos desde à última encomenda diária. Em alguns produtos a compra directa à indústria é a opção mais favorável, como será explicado adiante. O Sifarma 2000 permite definir, para cada produto, um stock mínimo e um stock máximo, e o fornecedor habitual do produto. À medida que os produtos são vendidos na farmácia estes são automaticamente adicionados à lista de produtos a adquirir se as existências forem inferiores ao stock mínimo definido. A quantidade de cada produto adicionado à lista é a necessária para se atingir o stock máximo. Cada produto é colocado na lista do fornecedor habitual. As listas são posteriormente analisadas, produto a produto, para verificar a necessidade de se proceder à compra. Depois de aprovadas as listas, os produtos são encomendados aos fornecedores. A farmácia Sant'Ana possui 3 fornecedores habituais: a Plural, Alliance HealthCare e Cooprofar. Estes fornecedores realizam entregas várias vezes por dia à farmácia sendo que a chegada de uma determinada encomenda depende da hora em que recebem o pedido da farmácia. O fornecedor preferencial é a Plural sendo que só se encomendam produtos à Cooprofar se os outros 2 fornecedores não forem capazes de satisfazer a demanda da farmácia. A farmácia pertence a um grupo de compras que utiliza a Alliance HealthCare como distribuidor. O grupo de compras é constituído por um grupo de farmácias que negocia

directamente com a indústria farmacêutica para a aquisição de produtos de saúde a preços mais acessíveis. Os produtos adquiridos pelo grupo de compras são colocados à disposição das farmácias numa plataforma, sendo que estas são livres de escolher se querem adquirir os produtos da plataforma ou não. Paralelamente, a indústria pode oferecer condições especiais de compra as farmácias do grupo sem estes produtos passarem pela plataforma, ou seja, o desconto é efectuado directamente à farmácia. Por exemplo, indústria B acorda com o grupo que faz um desconto de 20% nos seus produtos, às farmácias do grupo.

A farmácia tem a possibilidade de encomendar produtos de forma instantânea à Plural e Alliance HealthCare, através do Sifarma 2000. Na prática estas encomendas consistem de um único produto, em quantidade variável. *No decorrer do estágio foram inúmeras as situações onde tive necessidade de realizar encomendas instantâneas através do Sifarma e por via telefónica.* Este mecanismo é usado para encomendar produtos que a farmácia não tenha em stock naquele momento, mas que o utente precise com alguma urgência. Desta forma não é necessário esperar pela realização da próxima encomenda diária sendo que podemos informar o utente, nesse momento, a partir de que data é possível levantar o produto, uma vez que o software disponibiliza esta informação. O colaborador, a data de encomenda, o produto, o fornecedor, o código de encomenda, a data prevista de chegada e a indicação se o produto se destina a stock ou se está reservado para algum utente são registados em documento próprio. Com esta informação o colaborador que realize a recepção consegue perceber o porquê da chegada da encomenda e o que fazer com o(s) produto(s).

As compras directas à indústria são normalmente precedidas de uma reunião entre o director técnico e o representante da indústria, de forma a negociar as condições de aquisição. Estas encomendas representam um elevado investimento de capital, que é imposto pela quantidade mínima de unidades que é necessário encomendar. São encomendadas muitas unidades dos poucos produtos que possuem condições especiais de aquisição. Uma vez que demorará bastante tempo até que estes produtos sejam dispensados, estas encomendas são realizadas com muito menor frequência que as encomendas diárias. Este esforço financeiro é compensado por condições mais favoráveis de aquisição praticadas pela indústria. A compra directa é uma opção especialmente interessante em produtos de dermocosmética e laboratórios de produtos que têm elevada rotatividade de stock.

Independentemente do tipo de encomenda, no momento em que ela chega à farmácia começa o processo de recepção.

### 3.2. Recepção de encomendas

*A primeira tarefa que desempenhei na farmácia foi recepcionar encomendas sendo que, passei cerca de 3 semanas a recepcionar/arrumar encomendas, com o objectivo de me ambientar à farmácia e à localização dos produtos.*

O primeiro passo é verificar se a encomenda é realmente para a farmácia. Os distribuidores grossistas de medicamentos enviam a factura original e o duplicado enquanto que as encomendas dos laboratórios são muitas vezes acompanhadas da guia de remessa. A guia de remessa é comparada com a nota de encomenda para garantir que o que está facturado foi efectivamente aquilo que foi pedido.

Se a encomenda não foi realizada mediante o Sifarma 2000, por exemplo no caso de encomendas por via telefónica ou encomendas junto dos representantes da indústria, é necessário criar a encomenda no software, com o cuidado de não enviar o pedido para o fornecedor. Depois de criada pode-se prosseguir com a recepção da encomenda.

Na recepção de encomendas, dá-se prioridade à recepção e arrumação dos produtos que necessitam de ser conservados no frio e de seguida aqueles que foram encomendados de forma instantânea. Nos produtos que possuem preço impresso na cartonagem (PIC), compara-se este e o preço de venda ao público (PVP) que está no Sifarma. Se estes diferirem, verifica-se o PVP da factura. Se o PVP da factura corresponde ao que está no produto então trata-se de uma mudança de preço. Se existir stock desse produto na farmácia, o produto com preço novo é marcado e segregado ao máximo dos produtos já existentes na farmácia. Se não existir stock, o PVP do Sifarma deverá ser alterado para o PIC do produto com o novo preço. Se por outro lado, o PIC não corresponde ao PVP presente na factura pode ser motivo para se proceder à devolução do produto ao fornecedor. Quanto aos produtos de venda livre, o PVP é definido pela farmácia. A validade é verificada para todos os produtos que entram na farmácia. Se o produto que está a ser recepcionado tem validade inferior aquela que está no Sifarma ou se o stock estiver a 0, então terá de proceder-se à alteração. Se não, mantêm-se a data que consta no software.

No momento do estágio, no mês de Março e Abril houve uma alteração dos PIC's de inúmeros medicamentos devido à entrada em vigor do decreto-lei 19/2014 de 5 de Fevereiro. Este decreto-lei alterou o regime geral das participações do estado no preço dos medicamentos bem como o próprio preço destes. Neste período foi necessário redobrar a atenção no momento da recepção dos produtos e na dispensa devido às alterações de preço dos medicamentos.

Para finalizar a recepção da encomenda é necessário verificar se o número de unidades recepcionadas é igual ao número de unidades facturadas. De seguida verifica-se o preço de venda à farmácia (PVF) de todos os produtos e novamente os PVP's dos produtos que possuem PIC. Após esta verificação o valor total constante na factura deverá ser próximo do valor total apresentado pelo Sifarma 2000. Em encomendas com poucos produtos o valor geralmente coincide mas em encomendas maiores o valor deixa de coincidir e à medida que o número de produtos aumenta, a diferença aumenta também. Não obstante, esta diferença costuma ser

de apenas alguns cêntimos. Se a encomenda for de um dos 3 fornecedores habituais da farmácia, os produtos que não são fornecidos são encomendados ao fornecedor seguinte sendo que se se tratar de uma encomenda da Cooprofar os produtos são retirados, ou seja, não são encomendados a mais nenhum fornecedor. O duplicado da factura é rubricado pelo(s) colaborador(es) responsáveis pela recepção da encomenda e arquivada enquanto que o original segue para o contabilista.

### 3.3. Arrumação

Devido à elevada diversidade de produtos de saúde presentes na farmácia, a arrumação destes deve obedecer a critérios que permitam a sua rápida localização e o escoamento prioritário dos produtos com menor prazo de validade. Estes critérios devem ser únicos, ou seja, todos os colaboradores arrumam segundo os mesmos critérios.

Quanto à arrumação propriamente dita, existem produtos de venda livre que estão acessíveis ao utente de forma a que possa decidir livremente o que deseja levar. Desta forma o utente pode escolher o produto sem se sentir pressionado pela presença de um colaborador. Não obstante, em caso de dúvida, poderá pedir o auxílio de um funcionário. Produtos de dermocosmética, puericultura e higiene são exemplos destes produtos.

Os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) quase sempre implicam aconselhamento por parte de um colaborador. Estes encontram-se agrupados por indicação terapêutica e são arrumados na parte de trás do balcão à vista dos utentes. A arrumação na parte de trás do balcão fomenta a interação entre o utente e o funcionário. Por falta de espaço a maioria das pomadas, cremes e geles não sujeitos a receita médica encontram-se arrumados juntamente com os sujeitos a receita médica, sendo que o mesmo se verifica para alguns supositórios e grande parte dos medicamentos oftálmicos.

Quanto aos medicamentos sujeitos a receita médica, as pomadas, cremes, geles, supositórios, xaropes e tiras de glicémia encontram-se na parte de trás do balcão em armários de portas, por ordem alfabética do nome comercial. Cápsulas, comprimidos, saquetas, ampolas, sistemas transdérmicos, aerossóis, injectáveis, medicação oftálmica e soluções orais em frasco encontram-se no armário de medicamentos na zona de recepção de encomendas. Este armário tem gavetas dedicadas ao omeprazol e lansoprazol/pantoprazol (por razões de volume das caixas), saquetas, psicotrópicos/estupefacientes, contraceptivos orais, ampolas para administração oral, sistemas transdérmicos, injectáveis, aerossóis, medicação oftálmica e soluções orais. Nestas gavetas os medicamentos são arrumados por ordem alfabética do nome comercial. No restante armário os medicamentos são arrumados por ordem alfabética da denominação comum internacional (DCI). O critério secundário de arrumação é a dosagem, sendo que os medicamentos são arrumados por ordem crescente de dosagem. O critério terciário tem em conta o facto de o medicamento estar formulado num sistema de

libertação modificada ou num sistema convencional. O último critério é o prazo de validade que será explicado mais adiante. Adicionalmente, os medicamentos cujo prazo de validade se encontre próximo de expirar (por exemplo, os que expiram nos próximos 12 meses) são diferenciados por um elástico para reforçar a necessidade de cedência prioritária destes.

A arrumação no armazém da farmácia rege-se também por estes princípios. Quando necessário procede-se à rotação de stock transferindo-se produtos do armazém para o resto da farmácia.

A arrumação de todos os produtos da farmácia obedece ao princípio de "first expired, first out" com o objectivo de evitar desperdício de produtos por aproximação do final do prazo de validade. Na arrumação dos produtos, este conceito traduz-se pela arrumação dos produtos do mesmo tipo por ordem crescente de prazo de validade. Ou seja os produtos com maior prazo de validade são arrumados mais para o fundo da prateleira.

### 3.4. Devoluções/Quebras

Os produtos de saúde, uma vez recepcionados, podem ser dispensados ao utente, devolvidos ao fornecedor ou pode-se dar quebra dos produtos. *No decorrer do estágio tive a oportunidade de realizar algumas devoluções.*

A devolução pode ser motivada por erros no fornecimento (produto trocado, produto fora do prazo de validade, produto com PIC diferente do facturado), produto danificado, produtos da farmácia cuja data de validade está próxima de terminar, recolha voluntária por parte do titular da autorização de introdução no mercado (AIM) ou pelo Infarmed, entre outros.

É emitida uma nota de devolução em triplicado, onde consta o fornecedor ao qual será devolvido, o motivo da devolução, os produtos a devolver, o valor monetário dos produtos a devolver e o código da factura da compra dos produtos. O original e duplicado acompanham o(s) produto(s) enquanto que o triplicado é arquivado na farmácia. Simultaneamente esta informação é transmitida à autoridade tributária, o que permite o transporte dos produtos até ao fornecedor.

No caso da devolução ser aceite o fornecedor pode criar uma nota de crédito correspondente ao valor dos produtos devolvidos ou a uma percentagem deste valor, ou enviar novos produtos para substituir os devolvidos. A escolha entre estas duas opções é muitas vezes determinada pelo motivo da devolução. Por exemplo: no caso da embalagem se encontrar danificada, depois de devolvido e aceite a devolução, o fornecedor enviará uma nova embalagem. No caso de devolução por aproximação do final do prazo de validade pode ser gerado uma nota de crédito com um valor correspondente a uma percentagem do valor total dos produtos devolvidos.

No caso da devolução não ser aceite, o produto é enviado pelo fornecedor novamente para a farmácia e é consequentemente considerado quebra.

A quebra é um procedimento para retirar do stock produtos danificados que não podem ser devolvidos ou embalagens de reagentes de laboratório já gastos, assumindo a farmácia prejuízo no valor dos produtos quebrados.

*Durante o estágio ocorreu a recolha voluntária de alguns lotes de Niquitin Menta, comprimidos para chupar, devido a não conformidades na compressão, espessura ou peso dos comprimidos. Uma vez que a farmácia tinha em stock produtos dos lotes implicados foi-me delegada a tarefa de proceder à sua segregação e devolução para o fornecedor.*

## 4. Dispensa

A dispensa de produtos de saúde constitui a actividade central da farmácia comunitária. A dispensa é, na farmácia, muito mais que uma mera transação comercial. Existe também uma vertente educativa com o objectivo de capacitar o utente para a eficaz resolução do seu problema ou manutenção do estado de saúde, e para o bom uso do produto. Esta vertente educativa esta presente mesmo quando o utente não necessita de nenhum produto.

O farmacêutico, como especialista do medicamento, é capaz de interpretar a prescrição médica verificando a adequação da terapia medicamentosa. Além da adequação da terapia, a farmácia é um dos locais privilegiados para avaliar os resultados da medicação e detectar resultados negativos associados à mesma.

Além da dispensa de produtos, é possível realizar determinações rápidas de parâmetros bioquímicos. Para a farmácia o objectivo principal deste serviço é disponibilizar ao utente meios para monitorização de certas patologias, como a hipercolesterolemia, uma vez que a margem de lucro deste serviço é mínima.

*Depois de 3 semanas a recepcionar/arrumar produtos de saúde, à quarta semana tive a oportunidade de acompanhar/auxiliar a dispensa de produtos realizada pelos vários colaboradores da farmácia. Tornou-se evidente que apesar de existirem regras gerais de dispensa, as quais todos os colaboradores cumpriam, cada colaborador tinha uma maneira própria de realizar a dispensa. Por volta da quinta semana de estágio comecei a dispensar produtos de saúde de forma quase independente sendo que sempre que necessita-se de ajuda podia contar com o apoio da equipa de colaboradores da farmácia. A partir da quinta semana de estágio desempenhava a tarefa de dispensa pelo menos 4 horas por dia. Quanto às determinações de parâmetros bioquímicos tive a oportunidade de assistir a algumas e realizar uma medição de glicémia e outra de triglicéridos.*

### 4.1 Interação utente-farmacêutico

Uma boa interacção com o utente aumenta a confiança deste nas recomendações do farmacêutico, o que por sua vez aumenta a probabilidade de resultados positivos. Por outras palavras, o utente aceita mais facilmente a opinião de um profissional com o qual tem um bom relacionamento do que com um que não tenha esse relacionamento. Além do benefício para a saúde do utente, de um ponto de vista empresarial, manter uma boa relação com os clientes é uma boa maneira de garantir futuras visitas à farmácia.

O respeito é a base de um bom relacionamento. Adicionalmente, as características de cada utente devem ser tidas em conta no momento do atendimento. Por outras palavras, o

atendimento deverá ser personalizado de utente para utente. O farmacêutico deverá ser capaz de, pelo discurso, expressão facial e postura apresentados pelo utente, ajustar a sua própria postura. Por exemplo, o discurso do profissional deverá ser acessível ao utente, atendendo ao grau de escolaridade do último. No que toca aos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), a grande maioria dos utentes está pouco receptiva a recomendações por parte do farmacêutico, ou outro profissional de saúde, que impliquem algum tipo de esforço para o utente, mesmo que essas recomendações se traduzam em ganhos para a sua saúde. Ou seja, estes utentes estão interessados na posologia e pouco mais. Isto não quer dizer que qualquer recomendação a estes utentes seja uma perda de tempo. Provavelmente nestes utentes é melhor começar com recomendações simples e que se traduzam em efeitos imediatos, mesmo que isso implique deixar recomendações por fazer. Se ao longo do tempo ganharmos a confiança deste utente poderemos tentar fazer recomendações que impliquem mais esforço por parte deste e cujos efeitos se notem a médio/longo prazo. Por outras palavras, o farmacêutico deverá avaliar o grau de motivação do utente, para saber até que ponto poderá intervir.

A perspicácia é uma qualidade importante na interação com o utente uma vez que este pode revelar informações importantes de forma muito pouco explícita. A maioria dos utentes não tem formação na área das ciências da saúde e muitas vezes não valorizam certas características, sinais e sintomas. *Um exemplo que decorreu durante o estágio foi o de uma utente com histórico de enxaquecas e alergias, que veio à farmácia comprar a medicação habitual para a enxaqueca e um anti-histamínico. Refere, em desabafo, que "ultimamente a dor de cabeça não tem passado completamente". Este comentário, que poderia ter passado despercebido no meio de toda a informação que a utente forneceu, despoletou uma série de questões que levaram a concluir que a dor de cabeça poderia estar associada à congestão nasal da utente. Esta informação foi muito valorizada pela utente que ficou mais aliviada ao saber que estas "novas" dores de cabeça seriam temporárias.*

É também importante saber lidar com clientes descontentes. Por exemplo a um utente que vêm à farmácia pedir um antibiótico sem receita nem indicação médica, não basta recusar a cedência. É necessário perceber o porquê do pedido e explicar a razão da recusa ao utente. O desfecho desta situação será a referenciação médica ou não, mas em qualquer dos casos a valorização da opinião do utente é essencial, uma vez que aumentará o grau de satisfação do utente apesar da recusa da cedência.

#### 4.2. Medicamentos sujeitos a receita médica

Dentro dos produtos dispensados na farmácia é de realçar os MSRM. Pelo seu perfil benefício/risco menos favorável implicam normalmente a consulta de um médico e a dispensa é realizada exclusivamente em farmácias.

A dispensa de MSRM é realizada mediante apresentação de receita médica. Hoje em dia prevalece a receita médica informatizada, a qual facilita a interpretação da medicação prescrita. No anexo II encontra-se um exemplo de uma receita médica informatizada. A receita médica manual continua a ser usada em casos de falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio ou até 40 receitas/mês. Os elementos essenciais presentes na receita médica são:

- o número de receita;
- o nome do utente, a entidade responsável pela comparticipação, o número de identificação atribuído pela entidade e, caso exista, a menção a um regime especial de comparticipação de medicamentos;
- nome do médico prescriptor e respectiva vinheta;
- a identificação dos medicamentos prescritos e se aplicável justificação técnica que limite a substituição do medicamento ou algum diploma que implique um regime de comparticipação especial;
- a assinatura do médico prescriptor.

A prescrição de medicamentos é realizada conforme a portaria nº 137-A/2012 de 11 de Maio. Destaca-se a obrigatoriedade do uso da denominação comum internacional (DCI) para a prescrição de medicamentos excepto nos casos previstos nesta portaria.<sup>81</sup> Os medicamentos são então identificados por DCI ou nome comercial, dosagem, forma farmacêutica e tamanho de embalagem. Além destes elementos, para facilitar a dispensa, os medicamentos são identificados por código de barras do grupo homogéneo ou código do produto. Segundo o decreto-lei nº 270/2002 de 2 de Dezembro, um grupo homogéneo consiste num "conjunto de medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, forma farmacêutica, dosagem e via de administração, no qual se inclua pelo menos um medicamento genérico existente no mercado."<sup>82</sup>

*Durante o estágio procedi à revisão de todos os grupos homogéneos para verificar o grau de compliance da farmácia com o ponto 1 do artigo 14º da portaria nº137-A/2012 de 11 de Maio, onde é previsto que a farmácia deverá ter disponível para venda pelo menos 3 dos 5 medicamentos mais baratos de cada grupo homogéneo.<sup>81</sup> Foi realizada uma lista dos grupos homogéneos não conformes, bem como o nº de medicamentos em falta em cada um deles. Esta lista foi transmitida à directora técnica que avaliou a necessidade de aquisição dos ditos medicamentos.*

No acto de dispensa de MSRM é necessário perceber se o utente vai fazer a medicação pela primeira vez ou se é medicação habitual. Em qualquer dos casos é necessário analisar a medicação que está presente na receita e a respectiva posologia, tendo em conta a situação clínica do utente e outra medicação que faça concomitantemente. Quando existem múltiplos

clínicos a prescrever a um mesmo utente há maior probabilidade de resultados negativos associados à medicação. Se a medicação é habitual por norma tenta-se dispensar medicamentos dos mesmos laboratórios que o utente levou da última vez. Isto é especialmente importante em medicamentos de margem terapêutica estreita, em certas patologias de difícil controle como a epilepsia e em utentes idosos.

O utente é livre de escolher a medicação que quer adquirir. Se optar por não comprar um ou mais medicamentos constantes da receita estes deverão ser levemente rasurados. Este procedimento permite, durante a revisão das receitas, a distinção entre erros de dispensa (dispensa do medicamento sem ser facturado ou o medicamento não foi dispensado de todo) de situações em que o utente optou por não levar o medicamento.

De seguida é importante verificar se a receita se encontra dentro da data de validade, se está assinada, verificar o organismo ao qual iremos facturar a receita e se algum medicamento é alvo de alguma excepção técnica que limite a substituição por um medicamento genérico. Na farmácia Sant'Ana o procedimento habitual de aviamento implica a leitura do código de barras do medicamento presente na receita seguido da leitura do código de barras presente no produto. Tal procedimento impede erros de dosagem, de forma farmacêutica ou tamanho de embalagem que pudessem ocorrer no acto de dispensa, contribuindo para a segurança da terapia medicamentosa. A dispensa de medicamentos na farmácia é regulada por lei sendo que a última actualização resultou da entrada em vigor da portaria nº24/2014 de 31 de Janeiro (a qual pode ser consultado no anexo III).<sup>83</sup>

É importante perceber se o utente entendeu a posologia. A pergunta "sabe como vai tomar?" deve ser evitada pois é comum a resposta ser positiva mesmo que o utente não saiba como tomar. Sendo assim questões de resposta aberta são a melhor opção; por exemplo "como é que vai tomar a medicação?". Nesta fase é importante prestar informações imprescindíveis para a eficácia e segurança da terapia medicamentosa. Por exemplo evitar ingerir leite, lacticínios ou qualquer outro produto rico em catiões divalentes concomitantemente com fluorquinolonas ou abster-se de partir/mastigar medicamentos orais formulados como sistemas de libertação modificada.

Na parte de trás da receita é impressa a informação necessária para a facturação da mesma à entidade correspondente. Entre a informação impressa encontram-se os dados da farmácia, os medicamentos dispensados que sejam comparticipados e a data de dispensa. O PVP, preço de referência, o valor da comparticipação e o custo para o utente são discriminados para cada medicamento dispensado. É ainda impressa uma pequena declaração que afirma que foram dispensadas "n" embalagens de medicamentos constantes da receita e que foram prestados os conselhos sobre a sua utilização. Se aplicável, é colocado um dizer acerca do

direito de opção, por exemplo "exerci o direito de opção para o medicamento com preço superior ao 5º preço mais barato". A declaração será posteriormente assinada pelo utente.

Quase a totalidade dos utentes é abrangido por um regime de comparticipação. A comparticipação consiste no pagamento parcial ou total do valor de um medicamento por parte de uma entidade. Essencialmente, no acto de dispensa, o utente, portador de uma receita médica onde esteja identificado a entidade responsável pela comparticipação e de algum tipo de identificação pessoal (se aplicável), paga uma parte dos medicamentos comparticipados enquanto que a entidade suporta o resto dos encargos. Os medicamentos a participar e a percentagem do valor participado é decidido pela entidade.

Em Portugal, todos os cidadãos portugueses são abrangidos pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS). Os medicamentos foram agrupados em escalões consoante o valor acrescido para a saúde do utente e o seu perfil farmacoeconómico. A cada escalão corresponde uma percentagem de comparticipação. O Decreto-Lei n.º48-A/2010, de 13 de Maio, alterado pelo Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro define a percentagem de comparticipação dos diferentes escalões bem como os critérios usados na alocação dos medicamentos nos escalões.<sup>84, 85</sup> A portaria nº 924-A/2010 de 17 de Setembro aloca os medicamentos nos diferentes escalões consoante a classificação farmacoterapêutica.<sup>86</sup> Esta portaria é actualizada frequentemente, reflexo da constante evolução farmacoterapêutica e por questões farmacoeconómicas. A portaria n.º 78/2014, de 3 de abril foi a sexta e última actualização à portaria nº 924-A/2010 de 17 de Setembro.<sup>87</sup> Dentro do SNS existem diferentes regimes de comparticipação sendo os mais frequentes o regime geral, o regime especial e o regime para produtos destinados ao auto-controlo da diabetes mellitus. Não obstante, existem outros menos frequentes como o regime de doença profissional, o regime para trabalhadores emigrantes ou o regime para militares e ex-militares incapacitados de forma permanente.

Além do SNS existem outras entidades que comparticipam medicamentos, muitas vezes em complementaridade com o SNS. Ou seja, o utente beneficia do regime do SNS a que tem direito e a restante quantia é parcial ou totalmente coberta pela entidade. Um exemplo são os utentes que pertencem ao sindicato dos bancários do sul e ilhas. Em termos de facturação, é necessário tirar fotocópia da receita sendo que no verso da fotocópia deverá constar fotocópia do cartão do beneficiário. No verso da receita original constará os dados de facturação ao SNS, de acordo com o regime de comparticipação a que o utente tem direito. No verso da fotocópia são impressos os dados de facturação ao sindicato.

### 4.3. Vendas Suspensas

Esta ferramenta é usada se o utente não levar a medicação toda de uma só vez, seja por opção própria seja porque a farmácia não tinha algum dos medicamentos que constavam da

receita. Pode-se realizar a comparticipação se o utente escolher deixar a receita na farmácia. Se não, o utente paga a totalidade dos medicamentos sendo que o valor da comparticipação lhe será retribuído quando voltar com a receita médica. Em qualquer venda suspensa, a venda deve ficar associada ao nome do utente. São impressos dois talões de confirmação de venda suspensa (um para a Farmácia e outro para o utente). Quando o utente voltar para adquirir o resto da medicação que constava da receita a situação é regularizada. A regularização consiste em associar a dispensa dos medicamentos com a receita médica, à semelhança do que ocorre numa venda normal. A diferença é que na venda normal a dispensa dos medicamentos e a associação com a receita ocorre no mesmo momento enquanto que numa venda suspensa não.

#### 4.4. Reconstituição extemporânea de especialidades farmacêuticas

A dificuldade de ingestão de comprimidos ou cápsulas por parte da população pediátrica implica muitas vezes o uso de vias de administração alternativas ou formas farmacêuticas líquidas. De facto, existem especialidades farmacêuticas no mercado que consistem em pós liofilizados que são reconstituídos com água purificada formando assim suspensões orais. Estas especialidades são normalmente antibióticos.

A reconstituição destas especialidades farmacêuticas é realizada no laboratório da farmácia. Normalmente encontra-se impresso na embalagem secundária do medicamento a forma como se deve reconstituir. Usualmente consiste em adicionar água purificada e agitar até que o nível de suspensão chegue ao nível marcado na embalagem primária. Em alternativa, algumas destas especialidades apresentam um pequeno copo graduado que servirá de medida para a quantidade de água a adicionar. Por exemplo, o copo apresenta uma marca de 3,5mL e na embalagem secundária vêm inscrito que para a reconstituição é "necessário adicionar 2 copos de água purificada". Como o medicamento reconstituído é uma suspensão torna-se necessário alertar o utente para a necessidade de agitar antes de usar. *Durante o estágio pode reconstituir inúmeros produtos deste tipo.*

#### 4.5. Estupefacientes/Psicotrópicos

Os medicamentos estupefacientes/psicotrópicos representam um risco acrescido de abuso e uso ilícito. Estes são alvo de forte regulamentação por parte do estado, destacando-se o decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, que estabelece o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. Nele, as substâncias foram inseridas em tabelas segundo o potencial de abuso.<sup>88</sup> Quanto ao uso deste tipo de medicação, por um lado é necessário uma monitorização terapêutica mais apertada dos doentes medicados com estupefacientes/psicotrópicos. Esta monitorização é realizada principalmente pelo médico que acompanha o doente. Por outro lado existe o risco de extravio deste tipo de medicação ao longo da cadeia de distribuição. Este risco é minimizado por um conjunto de medidas que visam controlar as existências e monitorizar o seu fluxo ao longo da cadeia de distribuição.

No contexto da farmácia comunitária, os psicotrópicos/estupeficientes distinguem-se dos restantes produtos na sua aquisição, armazenamento e dispensa. Quando a farmácia adquire este tipo de produto, o fornecedor envia um documento em duplicado a comprovar o envio. Este documento inclui: o nº de factura, a data de envio do(s) medicamento(s), a descrição destes e a quantidade. Este documento é assinado pelo director técnico do armazém de distribuição. Uma vez recepcionado(s), o duplicado deste documento é carimbado, assinado pela directora técnica da farmácia e enviado de volta ao armazém de distribuição, enquanto que o original é armazenado na farmácia por 3 anos.

Quanto ao armazenamento, na farmácia Sant'Ana estes produtos são contados semanalmente. Na dispensa destes produtos é necessário registar o nome do médico responsável pela prescrição, a morada e nome do doente e do adquirente bem como o nº de documento de identificação deste último. A identidade do adquirente deverá ser verificada mediante a apresentação de cartão do cidadão ou bilhete de identidade ou qualquer outro documento seguro de identificação.

Depois da dispensa, a receita aviada é fotocopiada e a fotocópia é anexada aos talões de psicotrópicos gerados no acto de venda. As fotocópias são depois armazenadas na farmácia por um período de 3 anos. A farmácia é obrigada a enviar periodicamente o registo de entradas, o registo de saídas, o mapa e balanço e cópia de receitas manuais de estupeficientes/psicotrópicos para o Infarmed (tabela 1).

Tabela 1 - Periodicidade de envio para o Infarmed dos registos de entradas, registos de saídas, mapa de balanço e cópia de receitas de estupeficientes/psicotrópicos. Adaptado de <sup>89</sup>

		Registo de Entradas	Registo de Saídas	Mapa de Balanço	Cópia de Receitas
Estupeficientes e Psicotrópicos	Tabelas I, II-B e II-C	Trimestralmente	Mensalmente	Anualmente	Mensalmente (Só Receita Manual)
	Tabelas III e IV (incluem as benzodiazepinas)	Anualmente	_____	Anualmente	_____

#### 4.6. Automedicação

A automedicação, no seu sentido mais amplo, consiste no uso de medicamentos para o alívio ou tratamento de problemas de saúde sem que estes tenham sido recomendados previamente por um médico. O conceito de automedicação mais utilizado hoje em dia pressupõe que o medicamento usado é um MNSRM e que o problema de saúde é de pouca gravidade e temporário. Quando assim é, esta prática é benéfica tanto para o utente como para o SNS. O utente não necessita despende tempo e dinheiro a consultar um médico e o SNS pode

concentrar esforços nos utentes com patologias mais graves. Trata-se, portanto, de uma ferramenta para a racionalização dos custos com a saúde.

No entanto, a automedicação deve ser orientada por um profissional de saúde. Dado a complexidade da fisiologia humana e das opções terapêuticas disponíveis, o típico utente é muitas vezes incapaz de realizar uma boa avaliação do seu estado clínico e de decidir a melhor opção terapêutica de forma autónoma. Os sintomas e sinais que o utente apresenta devem ser avaliados, sendo necessário em alguns casos o encaminhamento para o médico. Quando a automedicação é possível esta avaliação permitirá o aconselhamento da melhor terapêutica para a situação do utente.

Os MNSRM são, teoricamente, mais seguros para o utente do que um MSRM. É importante lembrar que todo o medicamento pode produzir efeitos deletérios sobre a saúde mesmo quando administrado de acordo com a posologia correcta. No que toca à segurança dos MNSRM é de realçar as interações fármaco-fármaco e os efeitos adversos que podem afectar especialmente doentes que padeçam de patologias específicas, por exemplo medicamentos para a azia com sais de alumínio em utente com obstipação ou tendência para a obstipação. A interacção entre xaropes antitússicos com dextrometorfano e fármacos inibidores da monoaminaoxidase é um exemplo de uma interacção fármaco-fármaco potencialmente fatal.

O profissional de saúde mais indicado para orientar a automedicação do utente é o farmacêutico, dado os seus extensos conhecimentos fisiopatológicos e farmacológicos.

Perante o pedido de venda de um MNSRM ou pedido de aconselhamento sobre um problema de saúde, deve-se começar por avaliar a situação do utente. Deve-se tentar perceber quais os sintomas que o utente sente e sentiu, quando começaram, a sua intensidade, como evoluíram, se o utente já tentou alguma medida de alívio e em caso afirmativo qual foi o resultado. Se o utente não tem nenhum sintoma ou sinal que implique a referenciação médica há que tentar perceber qual a causa mais provável. Deve-se informar sempre o utente das medidas não farmacológicas a tomar, tendo em consideração as características deste, de forma a dar mais ênfase às medidas que tenham maior impacto na saúde do utente. Se for necessário medicação não sujeita a receita médica é necessário perceber qual ou quais os sintomas que mais incomodam o utente, se tem outras doenças concomitantes e/ou se faz alguma medicação.

#### 4.7. Medicamentos Manipulados

A preparação de medicamentos manipulados em farmácia comunitária é, hoje em dia, uma prática pouco comum. A inexistência de formas farmacêuticas (de alguns medicamentos) adequadas à população infantil bem como algumas fórmulas magistrais mais tradicionais são

os principais motivos para a preparação de medicamentos manipulados na farmácia de oficina.

*Na farmácia Sant'Ana, a cada 2 semanas eram preparados 2 soluções orais de propranolol para 2 crianças. Na totalidade do tempo de estágio preparei pelo menos 9 destas soluções, 1 solução alcoólica de ácido bórico à saturação e participei na preparação de 2 vaselinas saliciladas.*

Quando um utente se apresenta na farmácia com uma receita para um manipulado, começamos por verificar se existe todo o material e reagentes necessários para a preparação do mesmo. O utente é depois informado da data em que o manipulado ficará pronto. A preparação do manipulado é baseado, sempre que possível, na ficha de preparação presente no formulário galénico português. Em qualquer preparação seguem-se as recomendações gerais presentes no formulário galénico português.

Um aspecto de extrema importância são as medidas a tomar para proteger o operador e a preparação. As regras gerais de trabalho num laboratório são seguidas, sendo de realçar a necessidade do uso de touca, máscara e luvas. A área de trabalho é limpa e somente o material necessário à preparação do manipulado é colocada nessa zona. O material já limpo é, quanto possível, passado por água destilada para minimizar a contaminação do manipulado por partículas de pó. Durante a preparação do manipulado, no laboratório, permanecem unicamente as pessoas essenciais à preparação do manipulado para evitar contaminações e distrações que poderiam afectar a qualidade do preparado. Ao longo da preparação é preenchida a ficha de preparação do manipulado onde consta a designação do manipulado referindo a concentração em princípio activo (se aplicável), o nº de registo, a data de preparação, a quantidade preparada, o lote, os reagentes usados, os dados essenciais destes, o equipamento usado, o procedimento, os dados sobre o material de embalagem, os ensaios de verificação e respectivo resultado, a cópia do rótulo, prazo de utilização e condições de conservação e a fonte bibliográfica usada para a preparação. Depois de preparado, realizam-se os ensaios de verificação para avaliar a qualidade/segurança do manipulado. Os dados sobre os reagentes, material utilizado, procedimento, ensaios de verificação e dados sobre a embalagem são rubricados pelo operador e posteriormente validados pelo farmacêutico responsável. Depois de aprovado o medicamento manipulado, este é envasilhado, rotulado e todo o material usado é lavado.

A ficha de preparação do manipulado é armazenada durante 3 anos em conformidade com a portaria nº594/2004, de 2 de junho.<sup>90</sup> À ficha de preparação é anexado a uma fotocópia da prescrição médica, se se tratar de uma formula magistral. De forma a garantir a rastreabilidade das matérias-primas usadas na preparação de medicamentos manipulados, estas possuem uma ficha associada, onde consta o boletim de análise fornecido pelo fabricante, a cópia da factura de aquisição, a identificação da substância, fabricante,

validade, o lote de fabrico, e os lotes dos manipulados em que esse reagente foi empregue e em que quantidades. Além desta ficha todos os reagentes presentes na farmácia têm associada a ficha de segurança onde se encontra a informação sobre o manuseamento, condições de conservação, o procedimento para a sua eliminação entre outras.

Os medicamentos manipulados têm um regime de comparticipação próprio. O cálculo do seu PVP depende do custo das matérias-primas, do custo da embalagem e os honorários. Os honorários têm em conta a forma farmacêutica a preparar, a quantidade dispensada, a complexidade e exigência técnica e o tempo de preparação dos medicamentos manipulados. O cálculo é realizado conforme a portaria nº769/2004 de 1 de Julho.<sup>91</sup>

#### 4.8. Medição de parâmetros bioquímicos

Como já referido anteriormente, na farmácia Sant'Ana é possível efectuar medições de colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, ácido úrico e glicémia. Para que a interpretação dos resultados seja possível é necessário questionar o utente sobre factores que possam alterar os níveis do parâmetro que se vai medir. É especialmente importante saber se o utente se encontra em jejum, se sofre de alguma patologia e se utiliza algum tipo de medicação.

Sumariamente, o procedimento implica a punção de um dedo da mão do utente, previamente desinfectado com etanol a 70°, e a recolha de algumas gotas de sangue capilar para um capilar de vidro heparinizado. O capilar possui uma marca que representa a quantidade de amostra necessária para a determinação. Quando a amostra for suficiente, o conteúdo do capilar é transferido para uma tira onde ocorre uma reacção química, detectável e quantificável pelo aparelho que "lê" as tiras. Para a determinação da glicémia, o sangue capilar é directamente recolhido para a tira. Uma vez efectuada a determinação, a lanceta usada para a punção é descartada para o contentor dos cortantes enquanto que o algodão e a tira de teste contaminados com o sangue do utente são descartados para o contentor dos resíduos biológicos.

Tanto nos parâmetros bioquímicos como nos parâmetros físicos (altura, peso e pressão arterial) o resultado é comunicado ao utente (verbalmente e por escrito), bem como o seu significado. A normalidade/desvio da normalidade é interpretada tendo por base as guidelines mais recentes e as recomendações efectuadas são as que constam desses documentos. No entanto é importante realçar que os testes realizados não têm um carácter diagnóstico sendo que a principal utilidade deste tipo de análise prende-se com a monitorização destes parâmetros em doentes crónicos.

Os resultados são também registados no livro de registos, juntamente com a idade, se faz medicação, a data e o colaborador que procedeu à análise. O utente é identificado apenas pelas iniciais do seu nome de forma a proteger a sua privacidade.

A medição de parâmetros bioquímicos é uma boa oportunidade para incentivar a adopção de estilos de vida mais saudáveis e no caso de utentes com patologias crónicas, medidas não farmacológicas para o controle da patologia.

Durante o estágio tive a oportunidade de efectuar medições de glicémia, colesterol total, triglicéridos e pressão arterial.

Adicionalmente, são realizados testes de gravidez na farmácia mediante pedido da utente.

#### 4.9. Farmacovigilância

O objectivo da farmacovigilância é tornar a terapia medicamentosa cada vez mais segura através da detecção e avaliação de reacções adversas a medicamentos em utentes, as quais podem motivar a alteração do perfil de segurança e consumo do medicamento de forma a evitar a reincidência dessas reacções ao nível da comunidade.

No contexto da farmácia comunitária, o papel do farmacêutico é detectar e notificar reacções adversas graves, inesperadas ou cuja frequência esteja a aumentar, e onde se suspeite que o agente causal seja um medicamento ou produto de saúde.<sup>92</sup> Após a detecção, é crucial notificar a situação para o Infarmed, que é a instituição responsável pelo sistema de farmacovigilância nacional. Recentemente tornou-se possível realizar a notificação pela internet, no sítio do Infarmed, tanto para profissionais de saúde como para o utente. O farmacêutico deverá aconselhar o utente a tomar as medidas necessárias para restabelecer a relação benefício-risco favorável da terapêutica medicamentosa. Estas medidas variam de caso para caso. Por exemplo, pode ser necessário aconselhar o utente a reduzir a dose diária do medicamento suspeito, até que tenha oportunidade de consultar o médico.

Depois da notificação o Infarmed avaliará os casos notificados, partilhará essa informação com instituições homólogas doutros países, e sempre que necessário são tomadas medidas para evitar a reincidência destas reacções, seja por alteração do resumo das características do medicamento (RCM), restrição de utilização, suspensão ou mesmo revogação da AIM.

Na farmácia comunitária a detecção de reacções adversas a medicamentos susceptíveis de serem notificadas é difícil. Quando um utente sofre uma reacção adversa grave, normalmente suspende a medicação e informa o médico da situação; ou a resolução ocorre após uma visita ao serviço de urgências. Normalmente o utente, ainda que volte a visitar a farmácia depois do ocorrido, não considera necessário dar a conhecer a reacção adversa que teve com o

medicamento. Ou seja a farmácia nunca chega a ter conhecimento daquela reacção adversa. Ainda assim, a farmacovigilância na farmácia comunitária é claramente benéfica para a comunidade e o farmacêutico deverá ser capaz de detectar reacções adversas a medicamentos e de as notificar sempre que seja necessário. *Durante o estágio, não surgiram situações susceptíveis de serem notificadas.*

#### 4.10. Valormed e outros resíduos

A farmácia possui um contrato com a Valormed, organização responsável pela gestão de resíduos medicamentosos, a qual fornece contentores onde os utentes podem colocar embalagens de medicamentos fora de validade ou que já não irão utilizar. Quando o contentor atinge a sua capacidade máxima é retirado e substituído. O colaborador coloca no contentor cheio o nome da farmácia, o nº identificativo desta, a estimativa do peso do contentor e, finalmente, a sua rubrica. No caso da farmácia Sant'Ana, este contentor é recolhido pela Alliance HealthCare que se encarrega da seu transporte até à Valormed. Os duplicados das fichas dos contentores são guardados na farmácia por tempo indefinido.

A quantidade de resíduos hospitalares/biológicos produzidos na farmácia, na medição de parâmetros biológicos e durante os cuidados de enfermagem, tem de ser reportada ao ministério do ambiente. Estes são recolhidos e tratados por uma empresa privada.

## 5. Contabilidade e gestão da farmácia

### 5.1 Receituário e facturação

O acto de dispensa de MSRM não é isento de erros.

Do ponto de vista do utente, estes erros podem ter consequências financeiras e/ou colocar em causa a sua saúde. Um erro a seleccionar o plano de comparticipação correcto é um exemplo típico de um erro com potenciais implicações financeiras. O utente recebe os medicamentos correctos mas não lhe é cobrado o valor correcto por eles. Os erros com potencial para prejudicar a saúde do utente são os mais graves. Por exemplo a excepção b) do nº 3 do artigo 6º da portaria 137-A/2012, quando presente na receita associada um medicamento, obriga à dispensa do medicamento da casa comercial prescrito pelo médico, uma vez que o utente sofreu uma reacção adversa prévia com outro medicamento com o mesmo princípio activo mas de laboratório diferente.<sup>81</sup> Se na dispensa, se tratar a excepção b) como se fosse uma excepção c) do nº 3 do artigo 6º da portaria 137-A/2012 (na qual o utente pode optar por um medicamento mais barato que aquele que lhe foi prescrito, desde que pertencente ao mesmo grupo homogéneo) podemos colocar em causa a saúde do utente se for dispensado o medicamento da casa comercial implicada na reacção adversa.<sup>81</sup> Além das consequências para o utente, para a farmácia estes erros podem resultar em perdas de tempo e de capital, causar embaraço (se o erro obrigar ao contacto do utente) e mesmo em consequências jurídicas.

É de extremo interesse para a farmácia a adopção de procedimentos que previnam o erro na dispensa e de medidas para minorar as consequências dos erros.

Após o atendimento com o utente, as receitas aviadas são verificadas 3 vezes. A primeira verificação é normalmente efectuada por um técnico de farmácia. Esta verificação é realizada quanto antes, para que na eventualidade de um erro de dispensa o utente seja alertado em tempo útil. Tanto quanto possível, as receitas são verificadas por um colaborador diferente daquele que as aviou. *Durante o estágio tive a oportunidade de verificar receitas diariamente. Após as verificar, carimbava-as, e essas receitas eram verificadas mais 3 vezes.* No final desta verificação o colaborador coloca o carimbo da farmácia e a data de verificação no verso da receita. A segunda verificação é realizada por um farmacêutico que posteriormente rubrica a parte de trás da receita. Com estas duas verificações pretende-se assegurar que não ocorreram erros durante a dispensa.

De seguida, as receitas são organizadas. Todas as receitas são separadas pelos organismos de comparticipação, e posteriormente por lotes e número. Estas informações são impressas no verso da receita no momento da dispensa. Cada lote possui no máximo 30 receitas. No início do mês, para um dado plano de comparticipação, inicia-se o lote nº1. Quando se aviarem 30

receitas desse plano a 31<sup>a</sup> marca o início do lote 2 daquele regime de comparticipação. Quando o lote fica completo dá-se a terceira e última verificação. Verifica-se se as receitas estão correctamente organizadas, se têm a assinatura do médico, a validade e se estão carimbadas e assinadas pelo farmacêutico. Após esta última verificação, é fechado o lote e impresso o verbete do lote. Este documento apresenta para cada receita do lote, o PVP total, o valor da comparticipação e o valor pago pelo utente. Todos os lotes têm que ficar fechados até ao final do mês. Para evitar a acumulação de trabalho nessa altura, o fecho de lotes é realizado ao longo do mês.

No final de cada mês, após todos os verbetes serem impressos é emitido o resumo dos lotes para cada um dos planos. Neste documento é discriminado o PVP total, o valor da comparticipação e o valor pago pelos utentes em cada lote. É emitida em quadruplicado, carimbada e rubricada.

De seguida, factura-se, às respectivas entidades, o valor a pagar das comparticipações. Uma entidade pode ter vários planos de comparticipação. Por exemplo, o SNS, tem vários planos de comparticipação entre eles o regime normal (01) e o regime especial (48). Na factura é discriminado os mesmos dados que no resumo dos lotes mas desta vez em relação à totalidade de cada plano. As facturas são impressas em quadruplicado, excepto a do SNS que é em quintuplicado. Ao mesmo tempo o sistema envia electronicamente as facturas para a ANF, que após verificação envia para as respectivas entidades. A ANF funciona como um intermediário entre as farmácias e as entidades, transferindo à farmácia 99% do valor das comparticipações que esta tem a receber. Posteriormente as entidades transferem a totalidade do valor dessas comparticipações para a ANF. Desta forma a farmácia é rapidamente restituída do valor das comparticipações uma vez que o pagamento por parte da ANF é mais atempado que o das entidades.

De seguida imprime-se um documento que indica o valor facturado a cada entidade, o qual segue para a ANF.

Imprime-se ainda o recapitulativo acumulado, o qual é um documento contabilístico que tem toda a informação de vendas. *Durante o estágio, numa ocasião, foi-me permitido assistir e participar nos procedimentos de final do mês acima referidos.*

O receituário facturado ao SNS constitui a maior parte do receituário total da farmácia. No anexo III encontram-se as regras para a correcta facturação ao SNS.<sup>83</sup> Este é enviado, juntamente com verbetes de lote, resumo dos lotes e factura, por correio ao centro de conferência de facturas até ao dia 5 de cada mês. Se esse centro detectar inconformidades em alguma receita e se o valor da inconformidade for superior a 0,5 €, essa (s) receita(s) são novamente enviadas para a farmácia, juntamente com um documento que especifica o tipo de inconformidade detectada em cada receita. De seguida a farmácia emite uma nota de crédito de forma a restituir ao SNS o valor da comparticipação das receitas com inconformidades. A farmácia poderá corrigir algumas inconformidades (por exemplo se faltava

a assinatura do médico numa receita pode-se pedir ao médico prescriptor para a assinar) e incluir as receitas corrigidas no receituário do mês seguinte. A farmácia pode reclamar das inconformidades em formulário próprio no prazo máximo de 40 dias contados a partir da data de envio dos documentos relativos às desconformidades. Nas receitas que não são reclamadas e não podem ser corrigidas, o valor da comparticipação não é restituído pelo SNS.

As receitas cuja entidade responsável pela comparticipação não seja o SNS são enviadas para a ANF, a qual fica responsável pelo envio das receitas às respectivas entidades.

## 5.2. Organização do trabalho

A organização das tarefas dos colaboradores é um dos aspectos essenciais para o sucesso de uma farmácia. Permite que cada tarefa seja rastreada a um colaborador específico e que as tarefas sejam atribuídas aos colaboradores mais capazes de as executarem. No anexo I encontra-se o organograma funcional da farmácia Sant'Ana.

Existem tarefas que são atribuídas com base na formação académica. Por exemplo, a recepção de encomendas é quase sempre desempenhada por um técnico, enquanto que os manipulados são quase exclusivamente preparados por farmacêuticos.

Os colaboradores estão organizados em equipas de 2, um farmacêutico e um técnico. Em cada semana, cada equipa conta as existências de 20 referências. As existências foram divididas em 3 áreas, os medicamentos sujeitos a receita médica, produtos OTC e cosmética. Cada equipa é responsável por uma das áreas.

## 5.3. Controle de validade

Todos os meses é gerada a lista de produtos cujo prazo de validade termine dentro de dois meses. Os prazos de validade desses produtos são verificados e aqueles cujo prazo de validade efectivamente termine dentro de dois meses são colocados de parte e posteriormente devolvidos ao fornecedor. Para finalizar, os prazos de validade de todos os produtos são actualizados de acordo com o produto mais próximo de expirar. Com este procedimento as existências são ainda verificadas. *No decorrer do estágio tive a oportunidade participar neste procedimento.*

## 5.4. Controle da temperatura e humidade

É importante realçar que o prazo de validade de qualquer produto só é válido se este for conservado conforme as recomendações do fabricante. A temperatura, humidade e exposição à luz solar são os factores que mais influenciam a estabilidade dos produtos farmacêuticos. Os produtos são acondicionados numa embalagem primária estanque e numa embalagem secundária opaca, normalmente de cartão. A primeira reduz a deterioração devido humidade

enquanto que a segunda evita a deterioração devido à exposição à luz solar. Os produtos existentes na farmácia são todos conservados a temperaturas inferiores a 25°C. Existem produtos que necessitam ser conservados no frigorífico a 4°C, como por exemplo a insulina.

Na farmácia Sant'Ana a temperatura e humidade são monitorizadas por 3 sensores, um no frigorífico, outro no local de recepção de encomendas e o último no armazém do primeiro andar. Os sensores estão localizados de forma a que a temperatura por eles medida seja representativa da temperatura a que os produtos estão sujeitos. Estes sensores estão ligados ao computador da zona de recepção de encomendas e o software HW4 regista continuamente estes dois parâmetros. O software pode ser configurado para enviar alertas por email caso alguns dos parâmetros ultrapasse o intervalo de normalidade.

O frigorífico está equipado com um termostato, pelo que o controle da temperatura é feito de forma autónoma. Quanto à restante farmácia, o controle da temperatura é conseguido mediante o uso do ar condicionado que é acionado pelos colaboradores quando necessário. O registo semanal da temperatura e humidade de cada sensor é impresso, validado por um farmacêutico e arquivado.

É necessário ter em conta, que em determinados pontos da farmácia as temperaturas podem variar consideravelmente daquelas detectadas pelos sensores, por exemplo junto à montra. É por isso necessário algum bom senso na arrumação de produtos nestas áreas. Por exemplo, nos armários da zona de atendimento ao público, nenhum produto deve ficar encostado atrás, uma vez que esta zona aquece bastante devido à exposição à luz solar.

## 6. Conclusão

O estágio curricular é um pilar essencial da formação em ciências farmacêuticas.

Os conhecimentos, essencialmente teóricos, adquiridos durante 4 anos e meio de formação académica são postos em prática pela primeira vez durante o estágio. Uma boa formação académica sem dúvida que facilita a adaptação à realidade da farmácia comunitária, mas desde o início desta experiência profissional se tornou evidente que ainda tinha muito para aprender na área das ciências farmacêuticas. Esta foi a lição mais importante que aprendi durante o estágio. Mesmo depois da sua conclusão, sei que a formação em ciências farmacêuticas não termina com a conclusão do mestrado, e será sim, contínua.

Durante 5 meses tive o privilégio de estar integrado numa equipa de profissionais conhecedores do medicamento, competentes e com uma forte vertente educativa. Durante o estágio tive a oportunidade de adquirir novos conhecimentos e novas competências, sempre com o acompanhamento de profissionais de saúde experientes. Além disso, o estágio permitiu o contacto com a realidade do utente, as suas preocupações e problemas de saúde.

O farmacêutico zela pela saúde do utente e da comunidade. A formação académica e o estágio curricular servirão de alicerce para que um dia, também eu possa partilhar essa responsabilidade.

## Bibliografia

1. Niture SK, Khatri R, Jaiswal AK. Regulation of Nrf2-an update. *Free Radic Biol Med.* 2014;66:36-44.
2. Maher J, Yamamoto M. The rise of antioxidant signaling--the evolution and hormetic actions of Nrf2. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;244(1):4-15.
3. Taguchi K, Motohashi H, Yamamoto M. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution. *Genes Cells.* 2011;16(2):123-40.
4. Kumar H, Kim IS, More SV, Kim BW, Choi DK. Natural product-derived pharmacological modulators of Nrf2/ARE pathway for chronic diseases. *Nat Prod Rep.* 2014;31(1):109-39.
5. Masoudi S, Ploen D, Kunz K, Hildt E. The adjuvant component alpha-tocopherol triggers via modulation of Nrf2 the expression and turnover of hypocretin in vitro and its implication to the development of narcolepsy. *Vaccine.* 2014;32(25):2980-8.
6. Keum YS, Choi BY. Molecular and chemical regulation of the Keap1-Nrf2 signaling pathway. *Molecules.* 2014;19(7):10074-89.
7. Xu C, Yuan X, Pan Z, Shen G, Kim JH, Yu S, et al. Mechanism of action of isothiocyanates: the induction of ARE-regulated genes is associated with activation of ERK and JNK and the phosphorylation and nuclear translocation of Nrf2. *Mol Cancer Ther.* 2006;5(8):1918-26.
8. Xiang M, Namani A, Wu S, Wang X. Nrf2: bane or blessing in cancer? *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(8):1251-9.
9. Malhotra D, Portales-Casamar E, Singh A, Srivastava S, Arenillas D, Happel C, et al. Global mapping of binding sites for Nrf2 identifies novel targets in cell survival response through ChIP-Seq profiling and network analysis. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(17):5718-34.
10. Apopa PL, He X, Ma Q. Phosphorylation of Nrf2 in the transcription activation domain by casein kinase 2 (CK2) is critical for the nuclear translocation and transcription activation function of Nrf2 in IMR-32 neuroblastoma cells. *J Biochem Mol Toxicol.* 2008;22(1):63-76.
11. Namani A, Li Y, Wang XJ, Tang X. Modulation of NRF2 signaling pathway by nuclear receptors: Implications for cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1843(9):1875-85.
12. Plafker KS, Nguyen L, Barneche M, Mirza S, Crawford D, Plafker SM. The ubiquitin-conjugating enzyme UbcM2 can regulate the stability and activity of the antioxidant transcription factor Nrf2. *J Biol Chem.* 2010;285(30):23064-74.
13. Na HK, Surh YJ. Oncogenic potential of Nrf2 and its principal target protein heme oxygenase-1. *Free Radic Biol Med.* 2014;67:353-65.
14. Pi J, Bai Y, Reece JM, Williams J, Liu D, Freeman ML, et al. Molecular mechanism of human Nrf2 activation and degradation: role of sequential phosphorylation by protein kinase CK2. *Free Radic Biol Med.* 2007;42(12):1797-806.
15. Li K, Zhong C, Wang B, He J, Bi J. Nrf2 expression participates in growth and differentiation of endometrial carcinoma cells in vitro and in vivo. *J Mol Histol.* 2014;45(2):161-7.
16. Singh A, Happel C, Manna SK, Acquah-Mensah G, Carrerero J, Kumar S, et al. Transcription factor NRF2 regulates miR-1 and miR-206 to drive tumorigenesis. *J Clin Invest.* 2013;123(7):2921-34.
17. Shimoyama Y, Mitsuda Y, Tsuruta Y, Hamajima N, Niwa T. Polymorphism of Nrf2, an antioxidative gene, is associated with blood pressure and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Int J Med Sci.* 2014;11(7):726-31.
18. Karkkainen V, Pomeshchik Y, Savchenko E, Dhungana H, Kurronen A, Lehtonen S, et al. Nrf2 regulates neurogenesis and protects neural progenitor cells against Abeta toxicity. *Stem Cells.* 2014;32(7):1904-16.
19. Sandberg M, Patil J, D'Angelo B, Weber SG, Mallard C. NRF2-regulation in brain health and disease: implication of cerebral inflammation. *Neuropharmacology.* 2014;79:298-306.
20. Schafer M, Willrodt AH, Kurinna S, Link AS, Farwanah H, Geusau A, et al. Activation of Nrf2 in keratinocytes causes chloracne (MADISH)-like skin disease in mice. *EMBO Mol Med.* 2014;6(4):442-57.
21. Park CK, Lee Y, Kim KH, Lee ZH, Joo M, Kim HH. Nrf2 is a novel regulator of bone acquisition. *Bone.* 2014;63:36-46.
22. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol.* 2010;31(4):400-19.

23. Chen KI, Erh MH, Su NW, Liu WH, Chou CC, Cheng KC. Soyfoods and soybean products: from traditional use to modern applications. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012;96(1):9-22.
24. Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng C-C, Yu MC, Pike MC. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis*. 2002;23(9):1491-6.
25. Khan SA, Chatterton RT, Michel N, Bryk M, Lee O, Ivancic D, et al. Soy isoflavone supplementation for breast cancer risk reduction: a randomized phase II trial. *Cancer Prev Res*. 2012;5(2):309-19.
26. Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Kawachi T, Hori A, et al. Soy isoflavone intake and breast cancer risk in Japan: from the Takayama study. *Int J Cancer*. 2013;133(4):952-60.
27. Maskarinec G. The human mammary gland as a target for isoflavones: how does the relation vary in individuals with different ethnicity? *Planta medica*. 2013;79(7):554-61.
28. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(2):315-23.
29. Qin Y, Niu K, Zeng Y, Liu P, Yi L, Zhang T, et al. Isoflavones for hypercholesterolaemia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:Cd009518.
30. Zhang Y-F, Kang H-B, Li B-L, Zhang R-M. Positive Effects of Soy Isoflavone Food on Survival of Breast Cancer Patients in China. *Asian Pac J Cancer P*. 2012;13(2):479-82.
31. Caan BJ, Natarajan L, Parker B, Gold EB, Thomson C, Newman V, et al. Soy food consumption and breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(5):854-8.
32. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z, Kwan ML, et al. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(1):123-32.
33. Chi F, Wu R, Zeng Y-C, Xing R, Liu Y, Xu Z-G. Post-diagnosis Soy Food Intake and Breast Cancer Survival: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Asian Pac J Cancer*. 2013;14(4):2407-12.
34. Gonzalez Canete N, Duran Aguero S. [Soya isoflavones and evidences on cardiovascular protection]. *Nutr Hosp*. 2014;29(6):1271-82.
35. Liu XX, Li SH, Chen JZ, Sun K, Wang XJ, Wang XG, et al. Effect of soy isoflavones on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis: NMCD*. 2012;22(6):463-70.
36. Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;139:294-301.
37. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2012;19(7):776-90.
38. Marini H, Polito F, Adamo EB, Bitto A, Squadrito F, Benvenga S. Update on genistein and thyroid: an overall message of safety. *Front Endocrinol*. 2012;3.
39. Vanden Berghe W, Dijsselbloem N, Vermeulen L, Ndlovu MN, Boone E, Haegeman G. Attenuation of mitogen- and stress-activated protein kinase-1-driven nuclear factor-kappaB gene expression by soy isoflavones does not require estrogenic activity. *Cancer Res*. 2006;66(9):4852-62.
40. Banerjee S, Li Y, Wang Z, Sarkar FH. Multi-targeted therapy of cancer by genistein. *Cancer Lett*. 2008;269(2):226-42.
41. Yan GR, Xiao CL, He GW, Yin XF, Chen NP, Cao Y, et al. Global phosphoproteomic effects of natural tyrosine kinase inhibitor, genistein, on signaling pathways. *Proteomics*. 2010;10(5):976-86.
42. Wiegand H, Wagner AE, Boesch-Saadatmandi C, Kruse HP, Kulling S, Rimbach G. Effect of dietary genistein on Phase II and antioxidant enzymes in rat liver. *Cancer Genomics Proteomics*. 2009;6(2):85-92.
43. Mann GE, Rowlands DJ, Li FY, de Winter P, Siow RC. Activation of endothelial nitric oxide synthase by dietary isoflavones: role of NO in Nrf2-mediated antioxidant gene expression. *Cardiovasc Res*. 2007;75(2):261-74.
44. Zhang T, Liang X, Shi L, Wang L, Chen J, Kang C, et al. Estrogen receptor and PI3K/Akt signaling pathway involvement in S-(-)equol-induced activation of Nrf2/ARE in endothelial cells. *PLoS one*. 2013;8(11):e79075.

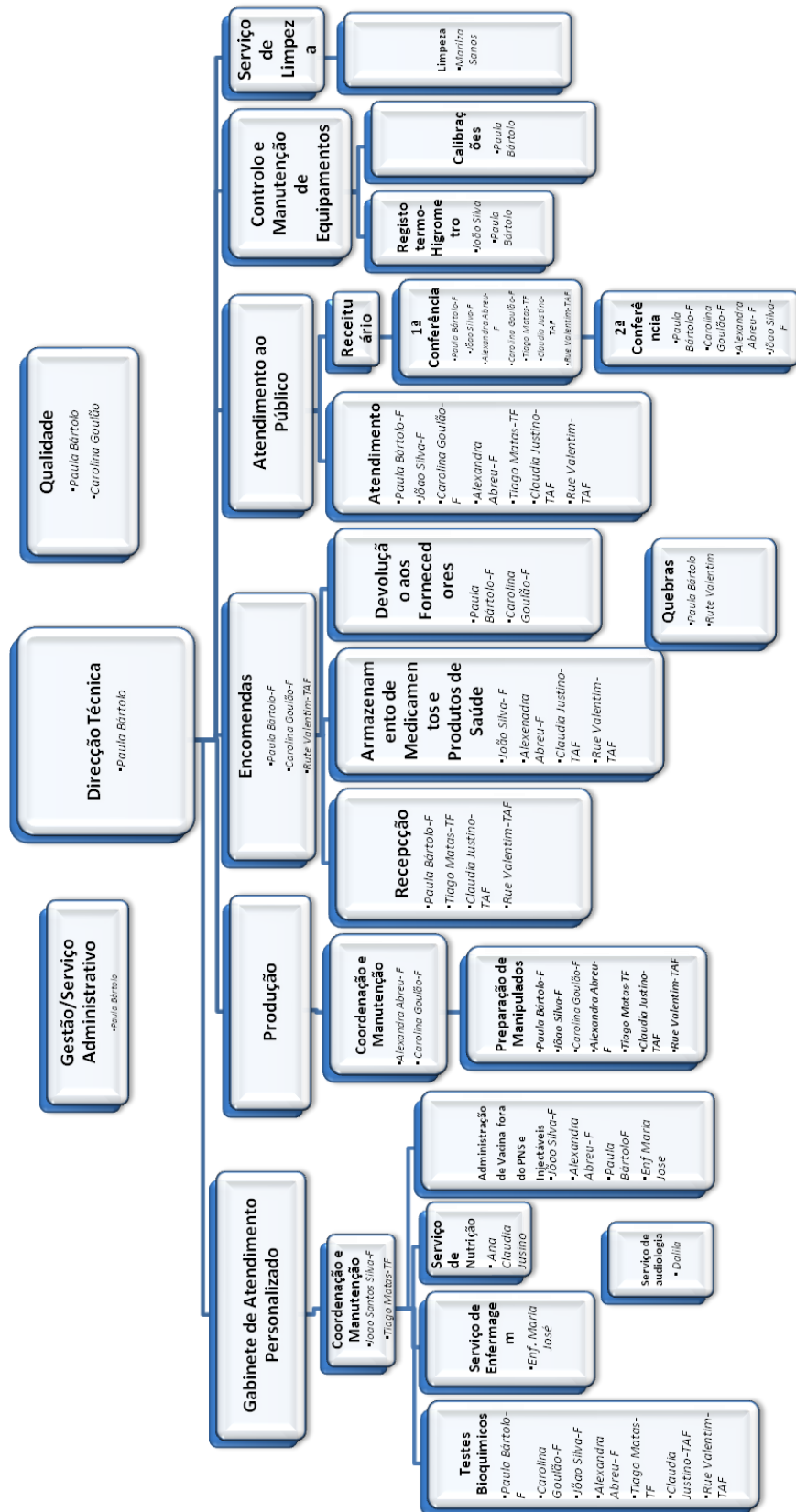
45. Froyen EB, Steinberg FM. Soy isoflavones increase quinone reductase in hepa-1c1c7 cells via estrogen receptor beta and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 binding to the antioxidant response element. *J Nutr Biochem.* 2011;22(9):843-8.
46. Ma W, Yuan L, Yu H, Ding B, Xi Y, Feng J, et al. Genistein as a neuroprotective antioxidant attenuates redox imbalance induced by beta-amyloid peptides 25-35 in PC12 cells. *Int J Dev Neurosci.* 2010;28(4):289-95.
47. Zhang T, Wang F, Xu HX, Yi L, Qin Y, Chang H, et al. Activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and PPARgamma plays a role in the genistein-mediated attenuation of oxidative stress-induced endothelial cell injury. *Br J Nutr.* 2013;109(2):223-35.
48. Siow RC, Mann GE. Dietary isoflavones and vascular protection: activation of cellular antioxidant defenses by SERMs or hormesis? *Mol Aspects Med.* 2010;31(6):468-77.
49. Park JS, Jung JS, Jeong YH, Hyun JW, Le TK, Kim DH, et al. Antioxidant mechanism of isoflavone metabolites in hydrogen peroxide-stimulated rat primary astrocytes: critical role of hemeoxygenase-1 and NQO1 expression. *J Neurochem.* 2011;119(5):909-19.
50. Xi YD, Li XY, Yu HL, Jing H, Ma WW, Yuan LH, et al. Soy isoflavone antagonizes the oxidative cerebrovascular injury induced by beta-amyloid peptides 1-42 in rats. *Neurochem Res.* 2014;39(7):1374-81.
51. Ding J, Yu HL, Ma WW, Xi YD, Zhao X, Yuan LH, et al. Soy isoflavone attenuates brain mitochondrial oxidative stress induced by beta-amyloid peptides 1-42 injection in lateral cerebral ventricle. *J Neurosci Res.* 2013;91(4):562-7.
52. Ansell PJ, Lo SC, Newton LG, Espinosa-Nicholas C, Zhang DD, Liu JH, et al. Repression of cancer protective genes by 17beta-estradiol: ligand-dependent interaction between human Nrf2 and estrogen receptor alpha. *Mol Cell Endocrinol.* 2005;243(1-2):27-34.
53. Satih S, Savinel H, Rabiau N, Fontana L, Bignon YJ, Bernard-Gallon DJ. Expression analyses of nuclear receptor genes in breast cancer cell lines exposed to soy phytoestrogens after BRCA2 knockdown by TaqMan Low-Density Array (TLDA). *J Mol Signal.* 2009;4:3.
54. Oh HJ, Kang YG, Na TY, Kim HJ, Park JS, Cho WJ, et al. Identification of daidzein as a ligand of retinoic acid receptor that suppresses expression of matrix metalloproteinase-9 in HaCaT cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;376(1-2):107-13.
55. Zhai X, Lin M, Zhang F, Hu Y, Xu X, Li Y, et al. Dietary flavonoid genistein induces Nrf2 and phase II detoxification gene expression via ERKs and PKC pathways and protects against oxidative stress in Caco-2 cells. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(2):249-59.
56. Liao W, Jin G, Zhao M, Yang H. The effect of genistein on the content and activity of alpha- and beta-secretase and protein kinase C in Abeta-injured hippocampal neurons. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013;112(3):182-5.
57. Hung SP, Hsu JR, Lo CP, Huang HJ, Wang JP, Chen ST. Genistein-induced neuronal differentiation is associated with activation of extracellular signal-regulated kinases and upregulation of p21 and N-cadherin. *J Cell Biochem.* 2005;96(5):1061-70.
58. Sanchez Y, Amran D, de Blas E, Aller P. Regulation of genistein-induced differentiation in human acute myeloid leukaemia cells (HL60, NB4) Protein kinase modulation and reactive oxygen species generation. *Biochem Pharmacol.* 2009;77(3):384-96.
59. Borrás C, Gambini J, Gomez-Cabrera MC, Sastre J, Pallardo FV, Mann GE, et al. Genistein, a soy isoflavone, up-regulates expression of antioxidant genes: involvement of estrogen receptors, ERK1/2, and NFkappaB. *FASEB J.* 2006;20(12):2136-8.
60. Han L, Zhang HW, Zhou WP, Chen GM, Guo KJ. The effects of genistein on transforming growth factor-beta1-induced invasion and metastasis in human pancreatic cancer cell line Panc-1 in vitro. *Chin Med J.* 2012;125(11):2032-40.
61. Yu X, Zhu J, Mi M, Chen W, Pan Q, Wei M. Anti-angiogenic genistein inhibits VEGF-induced endothelial cell activation by decreasing PTK activity and MAPK activation. *Med Oncol.* 2012;29(1):349-57.
62. Siow RC, Li FY, Rowlands DJ, de Winter P, Mann GE. Cardiovascular targets for estrogens and phytoestrogens: transcriptional regulation of nitric oxide synthase and antioxidant defense genes. *Free Radic Biol Med.* 2007;42(7):909-25.
63. Lei H, Lu F, Dong H, Xu L, Wang J, Zhao Y, et al. Genistein reverses free fatty acid-induced insulin resistance in HepG2 hepatocytes through targeting JNK. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban.* 2011;31(2):185-9.
64. Li MH, Cha YN, Surh YJ. Peroxynitrite induces HO-1 expression via PI3K/Akt-dependent activation of NF-E2-related factor 2 in PC12 cells. *Free Radic Biol Med.* 2006;41(7):1079-91.

65. Roy Choudhury S, Karmakar S, Banik NL, Ray SK. Synergistic efficacy of sorafenib and genistein in growth inhibition by down regulating angiogenic and survival factors and increasing apoptosis through upregulation of p53 and p21 in malignant neuroblastoma cells having N-Myc amplification or non-amplification. *Invest New Drugs*. 2010;28(6):812-24.
66. Li Y, Kong D, Bao B, Ahmad A, Sarkar FH. Induction of cancer cell death by isoflavone: the role of multiple signaling pathways. *Nutrients*. 2011;3(10):877-96.
67. Li Y, Chen H, Hardy TM, Tollefsbol TO. Epigenetic regulation of multiple tumor-related genes leads to suppression of breast tumorigenesis by dietary genistein. *PloS one*. 2013;8(1):e54369.
68. Chen W, Sun Z, Wang XJ, Jiang T, Huang Z, Fang D, et al. Direct interaction between Nrf2 and p21(Cip1/WAF1) upregulates the Nrf2-mediated antioxidant response. *Mol Cell*. 2009;34(6):663-73.
69. Shimada M, Kato A, Habu T, Komatsu K. Genistein, isoflavonoids in soybeans, prevents the formation of excess radiation-induced centrosomes via p21 up-regulation. *Mutat Res*. 2011;716(1-2):27-32.
70. Seo HS, Ju JH, Jang K, Shin I. Induction of apoptotic cell death by phytoestrogens by up-regulating the levels of phospho-p53 and p21 in normal and malignant estrogen receptor alpha-negative breast cells. *Nutr Res*. 2011;31(2):139-46.
71. Upadhyay S, Neburi M, Chinni SR, Alhasan S, Miller F, Sarkar FH. Differential sensitivity of normal and malignant breast epithelial cells to genistein is partly mediated by p21(WAF1). *Clin Cancer Res*. 2001;7(6):1782-9.
72. Seo YJ, Kim BS, Chun SY, Park YK, Kang KS, Kwon TG. Apoptotic effects of genistein, biochanin-A and apigenin on LNCaP and PC-3 cells by p21 through transcriptional inhibition of polo-like kinase-1. *J Korean Med Sci*. 2011;26(11):1489-94.
73. Majid S, Kikuno N, Nelles J, Noonan E, Tanaka Y, Kawamoto K, et al. Genistein induces the p21WAF1/CIP1 and p16INK4a tumor suppressor genes in prostate cancer cells by epigenetic mechanisms involving active chromatin modification. *Cancer Res*. 2008;68(8):2736-44.
74. Chang K-L, Kung M-L, Chow N-H, Su S-J. Genistein arrests hepatoma cells at G2/M phase: involvement of ATM activation and upregulation of p21waf1/cip1 and Wee1. *Biochem Pharmacol*. 2004;67(4):717-26.
75. Frey RS, Li J, Singletary KW. Effects of genistein on cell proliferation and cell cycle arrest in nonneoplastic human mammary epithelial cells: involvement of Cdc2, p21(waf/cip1), p27(kip1), and Cdc25C expression. *Biochem Pharmacol*. 2001;61(8):979-89.
76. Matsumura K, Tanaka T, Kawashima H, Nakatani T. Involvement of the estrogen receptor beta in genistein-induced expression of p21(waf1/cip1) in PC-3 prostate cancer cells. *Anticancer Res*. 2008;28(2a):709-14.
77. Wang R, Tu J, Zhang Q, Zhang X, Zhu Y, Ma W, et al. Genistein attenuates ischemic oxidative damage and behavioral deficits via eNOS/Nrf2/HO-1 signaling. *Hippocampus*. 2013;23(7):634-47.
78. Mahn K, Borrás C, Knock GA, Taylor P, Khan IY, Sugden D, et al. Dietary soy isoflavone induced increases in antioxidant and eNOS gene expression lead to improved endothelial function and reduced blood pressure in vivo. *FASEB J*. 2005;19(12):1755-7.
79. Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de Agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina.
80. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Requisitos orientadores de instalação de farmácia. Disponível em: [www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO\\_DE\\_ENTIDADES/FARMACIAS/INSTALACAO/FORMUL\\_REQUISITOS\\_FARMACIA.doc](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO_DE_ENTIDADES/FARMACIAS/INSTALACAO/FORMUL_REQUISITOS_FARMACIA.doc). Consultado pela última vez a 29-09-2014
81. Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de Maio - Regras de Prescrição e Dispensa de medicamentos
82. Decreto-lei n.º 270/2002 de 2 de Dezembro - Sistema de preços de referência aplicável à comparticipação do Estado no preço de medicamentos.
83. Portaria n.º 24/2014 de 31 de Janeiro.
84. Decreto-Lei n.º 48-A/2010 de 13 de Maio - Regime geral das comparticipações do estado no preço dos medicamentos.
85. Decreto-Lei n.º 106-A/2010 de 1 de Outubro.
86. Portaria n.º 924-A/2010 de 17 de Setembro.
87. Portaria n.º 78/2014 de 3 de abril.
88. Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro - Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.

89. Documentos cedidos pela farmácia Sant'Ana
90. Portaria nº594/2004 de 2 de junho - Boas práticas na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.
91. Portaria nº769/2004 de 1 de Julho - Cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados
92. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Ficha de notificação para profissionais de saúde. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO\\_DE\\_RAM/Ficha%20de%20notificacao%20PS\\_setembro%202014.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM/Ficha%20de%20notificacao%20PS_setembro%202014.pdf). Consultado pela última vez a 29-09-2014

# Anexo I


Organograma funcional da farmácia Sant'Ana (cedido pela directora técnica da farmácia)





## Anexo II

### Exemplo de receita médica informatizada

Receita Médica Nº


 GOVERNO DE PORTUGAL  
MINISTÉRIO DA SAÚDE





Utente:  RN


Telefone: R.C. R

Entidade responsável: SNS

Nº de Beneficiário: 

 Especialidade: MEDICINA GERAL E FAMILIAR 

Telefone

R <sub>x</sub>	DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia	Nº	Extenso	Identificação Óptica
1	Olanzapina, Comprimido orodispersível 5 mg Blister - 28 unidade(s) <b>Posologia: 1 Comprimido, 1 vez por Dia, durante 28 dias (Via oral)</b>	1	Uma	 *50021338*
2				
3				
4				

Validade: 30 dias

Data: 2013-11-26

*(assinatura do Médico prescriptor)*

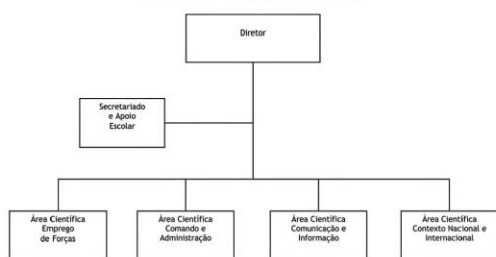
# Anexo III - Portaria n.º 24/2014 de 31 de Janeiro

896

Diário da República, 1.ª série — N.º 22 — 31 de janeiro de 2014

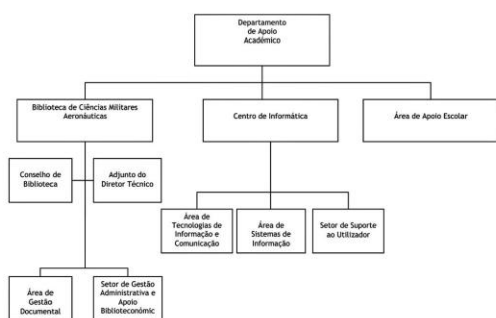
QUADRO VI

## ORGANOGRAMA DO CEA



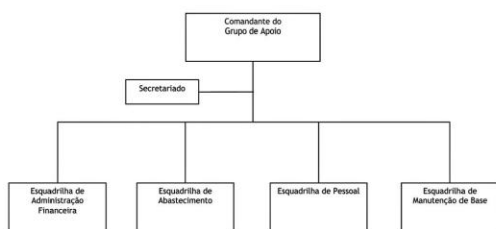
QUADRO VII

## ORGANOGRAMA DO DAA



QUADRO VIII

## ORGANOGRAMA DO GAP



## MINISTÉRIO DA SAÚDE

Portaria n.º 24/2014

de 31 de janeiro

A Lei n.º 66-B/2012, de 31 de dezembro, que aprova o Orçamento de Estado para 2013, alterada pela Lei n.º 51/2013, de 24 de julho, veio prever que a comparticipação às farmácias, por parte dos sistemas de assistência na doença dos militares das Forças Armadas, da Guarda Nacional Republicana e da Polícia de Segurança Pública, relativamente a medicamentos, passou a constituir encargo assumido pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS). Também o pagamento às farmácias das comparticipações relativas a medicamentos dispensados a beneficiários pela Direção-

-Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Funções Públicas (ADSE) passou a ser encargo do SNS.

Essa alteração exige uma revisão do âmbito de aplicação da Portaria n.º 193/2011, de 13 de maio, que regula o procedimento de pagamento da comparticipação do Estado no preço de venda ao público dos medicamentos dispensados pelas farmácias, no sentido de abranger as situações de dispensa de medicamentos aos beneficiários dos referidos subsistemas públicos, para além dos beneficiários do SNS.

Acresce que os requisitos da fatura mensal devem ser harmonizados com as alterações introduzidas no Código do Imposto sobre o Valor Acrescentado (CIVA), designadamente no que respeita às datas da prestação dos serviços e da emissão da fatura.

Complementarmente, e como passo adicional do processo de desmaterialização da prescrição, dispensa e conferência de medicamentos, instituem-se mecanismos eletrónicos no relacionamento entre farmácias e instituições do SNS responsáveis pela conferência e pagamento, nomeadamente através da obrigatoriedade de utilização de código bidimensional e faturação eletrónica, bem como comunicação através de portal eletrónico.

Fruto da experiência de implementação dos procedimentos de conferência e pagamento procede-se ainda a ajustes que clarifiquem a validação de receitas, valorizando o acesso a medicamentos e continuidade terapêutica para os utentes.

Assim:

Manda o Governo, pelo Secretário de Estado da Saúde, ao abrigo do disposto no artigo 10.º do Decreto-Lei n.º 242-B/2006, de 29 de dezembro, o seguinte:

### Artigo 1.º

#### Alteração à Portaria n.º 193/2011, de 13 de maio

1 — São alterados os artigos 1.º, 3.º, 4.º, 6.º, 7.º e 9.º da Portaria n.º 193/2011, de 13 de maio, que passam a ter a seguinte redação:

#### «Artigo 1.º

[...]

1 — A presente portaria regula o procedimento de pagamento da comparticipação do Estado no preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos dispensados a beneficiários do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e de subsistemas públicos que sejam da responsabilidade do SNS, ou que beneficiem de comparticipação em regime de complementaridade, abreviadamente designado procedimento de pagamento da comparticipação do Estado.

2 — O pagamento, às farmácias, da comparticipação do Estado no PVP dos medicamentos dispensados aos beneficiários indicados no número anterior depende da observância das regras previstas na presente portaria.

3 — [...].

### Artigo 3.º

[...]

1 — [...].

2 — Quando a embalagem prescrita está esgotada, e desde que este facto seja justificado pela farmácia, de forma expressa, no verso da própria receita médica,

apenas podem ser dispensadas embalagens que perfaçam quantidade equivalente, ou quantidade inferior, do medicamento prescrito

3 — Excepcionalmente, quando a embalagem prescrita está esgotada e apenas estiverem disponíveis no mercado embalagens de dimensão superior, a farmácia apenas pode dispensar a embalagem com a quantidade mínima imediatamente superior à prescrita, desde que este facto seja justificado pela farmácia, de forma expressa, no verso da própria receita médica.

4 — São considerados os preços cuja vigência se iniciou desde o 1.º dia do 1.º mês do trimestre civil imediatamente anterior àquele em que ocorre a dispensa, nas situações previstas pela alínea c) do n.º 3 do artigo 6.º e pela alínea c) do n.º 3 do artigo 7.º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio.

#### Artigo 4.º

[...]

1 — [...].

2 — [...].

3 — [...].

4 — No ato da dispensa são incluídos, no verso da receita, os seguintes elementos:

a) [...];

b) [...];

c) [...];

d) [...];

e) [...];

f) [...];

g) Assinaturas do responsável pela dispensa do medicamento e do utente;

h) [...];

i) Informação do direito de opção do utente, quando aplicável.

5 — Apenas são admitidas receitas médicas com os elementos referidos nas alíneas a) a f) e i) do número anterior impressos informaticamente, e desde que obedçam à ordenação e conteúdos conforme o anexo 1 da presente portaria.

6 — [Revogado]

7 — Os elementos referidos nas alíneas a) a f) e i) do n.º 4 do presente artigo devem obrigatoriamente ser apresentados através da utilização de código de barras bidimensionais conforme o anexo 1 da presente portaria, prevalecendo a informação contida neste código sobre a restante informação impressa.

8 — [...];

a) [...];

b) [...];

c) Nas receitas emitidas manualmente a beneficiários de subsistemas distintos dos abrangidos pela presente Portaria, a entidade financeira responsável é a que constar da própria receita;

d) [...].

#### Artigo 6.º

[...]

O relacionamento entre as diferentes entidades, o qual contém os documentos eletrónicos referentes ao processo de conferência, é exclusivamente realizado

através do portal eletrónico do Centro de Conferência de Faturas disponibilizado pela Administração Central do Sistema de Saúde, I. P.

#### Artigo 7.º

[...]

1 — [...];

a) As receitas médicas onde estão prescritos os medicamentos comparticipados dispensados a beneficiários do SNS ou de subsistemas públicos cujo pagamento seja da responsabilidade do SNS;

b) A fatura eletrónica mensal correspondente ao valor da comparticipação do Estado no PVP dos medicamentos dispensados a beneficiários do SNS ou de subsistemas públicos cujo pagamento seja da responsabilidade do SNS e nos produtos e serviços objeto de contratualização.

2 — O valor da comparticipação do Estado no PVP dos medicamentos dispensados a beneficiários do SNS ou de subsistemas públicos cujo pagamento seja da responsabilidade do SNS e o valor da comparticipação do Estado nos produtos e serviços objeto de contratualização devem ser discriminados, de forma explícita e autónoma, na fatura mensal.

3 — [...].

4 — [...];

a) Número da fatura eletrónica mensal;

b) [...];

c) Número das notas de débito e crédito, caso existam.

5 — [...].

6 — A prova da receção das faturas é efetuada da seguinte forma:

a) No portal eletrónico do Centro de Conferência de Faturas, este envia à farmácia uma mensagem eletrónica comprovativa da receção do ficheiro;

b) Por troca de ficheiros eletrónicos.

7 — [Revogado].

#### Artigo 9.º

[...]

1 — [...];

a) [...];

b) [...];

c) [...];

d) [...];

e) Data da fatura;

f) [...];

g) [...];

h) [...];

i) [...];

j) [...];

k) [...];

l) [...];

m) [...];

n) [...];

o) Descritivo onde constará expressamente a menção: ‘Faturação das dispensas de medicamentos no mês mm/aaaa’.



PRODUTO2\_DIREITO\_OPcao:A  
 PRODUTO3\_COD:4444444  
 PRODUTO3\_PORTARIA:555  
 PRODUTO3\_PVP:666666  
 PRODUTO3\_PREF:777777  
 PRODUTO3\_COMPARTICIPAÇÃO:888888  
 PRODUTO3\_VALOR\_LIQUIDO:999999  
 PRODUTO3\_DIREITO\_OPcao:A  
 PRODUTO4\_COD:4444444  
 PRODUTO4\_PORTARIA:555  
 PRODUTO4\_PVP:666666  
 PRODUTO4\_PREF:777777  
 PRODUTO4\_COMPARTICIPAÇÃO:888888  
 PRODUTO4\_VALOR\_LIQUIDO:999999  
 PRODUTO4\_DIREITO\_OPcao:A  
 VALOR\_LIQUIDO\_RECEITA:000000 »

## ANEXO II

(referido no artigo 4.º da portaria)

**Republicação da Portaria n.º 193/2011, de 13 de maio, com as alterações resultantes da presente portaria**

## Artigo 1.º

**Objeto**

1 — A presente portaria regula o procedimento de pagamento da comparticipação do Estado no preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos dispensados a beneficiários do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e de subsistemas públicos que sejam da responsabilidade do SNS, ou que beneficiem de comparticipação em regime de complementaridade, abreviadamente designado procedimento de pagamento da comparticipação do Estado.

2 — O pagamento, às farmácias, da comparticipação do Estado no PVP dos medicamentos dispensados aos beneficiários indicados no número anterior depende da observância das regras previstas na presente portaria.

3 — O procedimento da presente portaria pode ser adotado ao pagamento de comparticipações de outras prestações de saúde.

## Artigo 2.º

**Prazo de validade das receitas**

1 — Para efeitos do procedimento de pagamento da comparticipação do Estado, o prazo de validade das receitas médicas, nas quais sejam prescritos medicamentos participados, é de 30 dias a contar, de forma contínua, da data da prescrição, sem prejuízo do disposto no número seguinte.

2 — O prazo de validade das receitas médicas não se aplica a:

a) Medicamentos prescritos em receita médica renovável;

b) Medicamentos esgotados, desde que este facto seja justificado, de forma expressa, na própria receita médica.

## Artigo 3.º

**Modo de fornecimento**

1 — Quando a receita médica não especifica a dimensão da embalagem do medicamento participado, deve ser dispensada a embalagem de menor dimensão disponível no mercado.

2 — Quando a embalagem prescrita está esgotada, e desde que este facto seja justificado pela farmácia, de forma expressa, no verso da própria receita médica, apenas podem ser dispensadas embalagens que perfaçam quantidade equivalente, ou quantidade inferior, do medicamento prescrito

3 — Excecionalmente, quando a embalagem prescrita está esgotada e apenas estiverem disponíveis no mercado embalagens de dimensão superior, a farmácia apenas pode dispensar a embalagem com a quantidade mínima imediatamente superior à prescrita, desde que este facto seja justificado pela farmácia, de forma expressa, no verso da própria receita médica.

4 — São considerados os preços cuja vigência se iniciou desde o 1.º dia do 1.º mês do trimestre civil imediatamente anterior àquele em que ocorre a dispensa, nas situações previstas pela alínea c) do n.º 3 do artigo 6.º e pela alínea c) do n.º 3 do artigo 7.º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio.

## Artigo 4.º

**Ato de dispensa**

1 — Caso exista impresso ou documento impresso da receita, o utente entrega o respetivo documento, na farmácia, no ato da dispensa de medicamentos participados.

2 — Quando são prescritos medicamentos ou produtos dietéticos que o utente não deseja adquirir, a referência aos mesmos deve ser, na sua presença, riscada da receita médica.

3 — O utente confirma os medicamentos que lhe foram dispensados, apondo a sua assinatura na receita médica, ou quando não sabe ou não pode, a assinatura é feita a rogo com a identificação da pessoa que assina que pode ser o próprio farmacêutico, ou o seu auxiliar legalmente habilitado, que dispensa o medicamento.

4 — No ato da dispensa são incluídos, no verso da receita, os seguintes elementos:

- a) Preço total de cada medicamento;
- b) Valor total da receita;
- c) Encargo do utente em valor, por medicamento e respetivo total;
- d) Comparticipação do Estado em valor, por medicamento e respetivo total;
- e) Data da dispensa (dd.mm.aaaa);
- f) Código do(s) medicamento(s) em caracteres e em código de barras;
- g) Assinaturas do responsável pela dispensa do medicamento e do utente;
- h) Carimbo da farmácia.
- i) Informação do direito de opção do utente, quando aplicável.

5 — Apenas são admitidas receitas médicas com os elementos referidos nas alíneas a) a f) e i) do número an-

terior impressos informaticamente, e desde que obedeçam à ordenação e conteúdos conforme o anexo 1 da presente portaria.

6 — [Revogado]

7 — Os elementos referidos nas alíneas *a)* a *f)* e *i)* do n.º 4 do presente artigo devem obrigatoriamente ser apresentados através da utilização de código de barras bidimensionais conforme o anexo 1 da presente portaria, prevalecendo a informação contida neste código sobre a restante informação impressa.

8 — A farmácia deve proceder à verificação do regime de comparticipação a que o utente tem direito nos termos seguintes:

*a)* Nas receitas emitidas informaticamente pelas unidades de saúde do SNS, nos termos legalmente previstos, o regime de comparticipação é o que estiver impresso na própria receita;

*b)* Nas receitas emitidas manualmente, o regime de comparticipação é o que resultar da vinheta da unidade pública de saúde, ou não havendo vinheta, através dos elementos indicados na própria receita;

*c)* Nas receitas emitidas manualmente a beneficiários de subsistemas distintos dos abrangidos pela presente Portaria, a entidade financeira responsável é a que constar da própria receita;

*d)* Nas receitas manuais se da prescrição não constar o regime especial, o utente é comparticipado pelo regime geral.

#### Artigo 5.º

##### Dispensa de medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos

1 — O farmacêutico ou o seu auxiliar legalmente habilitado, que avie uma receita que inclua medicamento contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica verifica a identidade do adquirente e anota no verso da receita materializada o nome, número e data do bilhete de identidade ou da carta de condução, ou o nome e número do cartão de cidadão, ou, no caso de estrangeiros, do passaporte, indicando a data de entrega e assinando de forma legível, sendo ainda aplicável o disposto no n.º 6 do artigo 28.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro.

2 — Para efeitos do número anterior, e para identificação do adquirente, o farmacêutico pode aceitar outros documentos, desde que tenham fotografia do titular, devendo, nesse caso, recolher a assinatura deste.

3 — Se o adquirente, nos casos previstos no número anterior, não souber ou não puder assinar, o farmacêutico consigna essa menção.

4 — As farmácias conservam em arquivo adequado, pelo período de três anos, uma reprodução em papel ou em suporte informático das receitas que incluam medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos, ordenadas por data de aviamento.

#### Artigo 6.º

##### Portal do Centro de Conferência de Faturas

O relacionamento entre as diferentes entidades, o qual contém os documentos eletrónicos referentes ao processo de conferência, é exclusivamente realizado através do portal eletrónico do Centro de Conferência de Faturas disponibilizado pela Administração Central do Sistema de Saúde, I. P.

#### Artigo 7.º

##### Documentos

1 — A farmácia, ou a entidade por ela designada, envia ao Centro de Conferência de Faturas da responsabilidade da ACSS, I. P., abreviadamente designado Centro de Conferência de Faturas, até ao dia 10 do mês seguinte ao do fornecimento, os seguintes documentos:

*a)* As receitas médicas onde estão prescritos os medicamentos comparticipados dispensados a beneficiários do SNS ou de subsistemas públicos cujo pagamento seja da responsabilidade do SNS;

*b)* A fatura eletrónica mensal correspondente ao valor da comparticipação do Estado no PVP dos medicamentos dispensados a beneficiários do SNS ou de subsistemas públicos cujo pagamento seja da responsabilidade do SNS e nos produtos e serviços objeto de contratualização.

2 — O valor da comparticipação do Estado no PVP dos medicamentos dispensados a beneficiários do SNS ou de subsistemas públicos cujo pagamento seja da responsabilidade do SNS e o valor da comparticipação do Estado nos produtos e serviços objeto de contratualização devem ser discriminados, de forma explícita e autónoma, na fatura mensal.

3 — Os documentos têm de ser acomodados em invólucros nos quais é aposta uma etiqueta identificativa da farmácia e respetiva documentação, contendo o código da farmácia fornecido pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I. P.), e o número do invólucro face ao número total de invólucros expedidos ou informação identificativa a estabelecer pela ACSS, I. P.

4 — No topo do invólucro identificado com o n.º 1, devem ser colocados os seguintes documentos:

*a)* Número da fatura eletrónica mensal;

*b)* Relação-resumo de lotes;

*c)* Número das notas de débito e crédito, caso existam.

5 — A informação a que se refere o n.º 4 pode ser gerada com código de barras ou através de outro sistema que permita a recolha desta informação.

6 — A prova da receção das faturas é efetuada da seguinte forma:

*a)* No portal eletrónico do Centro de Conferência de Faturas, este envia à farmácia uma mensagem eletrónica comprovativa da receção do ficheiro;

*b)* Por troca de ficheiros eletrónicos.

7 — [Revogado].

#### Artigo 8.º

##### Organização das receitas médicas

1 — As receitas médicas são entregues, organizadas em lotes, de acordo com o disposto nos números seguintes.

2 — Cada lote é constituído por 30 receitas do mesmo tipo, com exceção do lote de receitas médicas remanescentes desse mesmo tipo e do lote eletrónico.

3 — As receitas médicas são classificadas por lotes de acordo com a tipologia definida pela ACSS, I. P., nos termos do n.º 6 do artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 219/2007, de 29 de maio.

4 — Os lotes são identificados através de verbetes de identificação de lote, gratuitos, disponibilizáveis pelo Centro de Conferência de Faturas à farmácia.

5 — Nos verbetes dos lotes que respeitam a receitas em que os elementos do ato da dispensa são produzidos informaticamente, a farmácia deve registar os seguintes elementos:

*a)* Nome e código da farmácia (número de código fornecido pelo INFARMED, I. P.);

*b)* Mês e ano da respetiva fatura;

*c)* Dados informativos, discriminados por lotes e transcritos dos respetivos verbetes de identificação:

*i)* Tipo e número sequencial do lote;

*ii)* Importância total dos lotes correspondente ao PVP;

*iii)* Importância total dos lotes paga pelos utentes;

*iv)* Importância total dos lotes a pagar pelo Estado;

*d)* Discriminação da seguinte informação, por receita:

*i)* Número sequencial da receita no verbete de lote;

*ii)* Importância total da receita correspondente ao PVP;

*iii)* Importância total da receita paga pelo utente;

*iv)* Importância total da receita a pagar pelo Estado.

6 — [Revogado].

7 — Nos verbetes de identificação de lotes que respeitem a serviços farmacêuticos, a farmácia regista os seguintes elementos:

*a)* Nome e código da farmácia (número de código atribuído pelo INFARMED, I. P.);

*b)* Mês e ano da respetiva fatura;

*c)* Tipo e número sequencial do lote;

*d)* Quantidade de talões;

*e)* Importância total do lote correspondente ao PVP;

*f)* Importância total do lote paga pelos utentes;

*g)* Importância total do lote a pagar pelo Estado;

*h)* Discriminação da informação por prestação:

*i)* Número de utente;

*ii)* Data de prestação;

*iii)* Número sequencial de talão;

*iv)* Importância respeitante ao PVP;

*v)* Importância paga pelo utente;

*vi)* Importância a pagar pelo Estado.

8 — Os produtos e serviços objeto de contratualização são agrupados em lotes e incluídos, de forma explícita e autónoma, na fatura mensal.

9 — Sobre o conjunto dos lotes é elaborada, mensalmente, a relação-resumo dos lotes, que contém os seguintes elementos:

*a)* Nome e código da farmácia (número de código fornecido pelo INFARMED, I. P.);

*b)* Mês e ano da respetiva fatura;

*c)* Número da folha, relativo ao total de folhas da relação-resumo dos lotes;

*d)* Dados informativos, discriminados por lotes e transcritos dos respetivos verbetes de identificação:

*i)* Tipo e número sequencial do lote;

*ii)* Importância total dos lotes correspondente ao PVP;

*iii)* Importância total dos lotes paga pelos utentes;

*iv)* Importância total dos lotes a pagar pelo Estado.

10 — Os modelos correspondentes aos verbetes de identificação dos lotes e às relações-resumo dos lotes podem ser substituídos por impressos produzidos informaticamente, desde que contenham os elementos referidos nos números anteriores e respeitem a ordem indicada, devendo, em qualquer dos casos, respeitar o formato normalizado A4.

#### Artigo 9.º

##### Fatura mensal

1 — A fatura mensal contém as seguintes indicações:

*a)* Identificação da entidade adquirente, nos termos do CIVA, correspondente à ARS da área da farmácia;

*b)* Indicação de que se trata de documento de original ou duplicado;

*c)* Nome e código da farmácia (número de código fornecido pelo INFARMED, I. P.);

*d)* Número da fatura;

*e)* Data da fatura;

*f)* Número fiscal;

*g)* Total do número de lotes;

*h)* Total do número de lotes, por tipo;

*i)* Importância total, por tipo de lote, correspondente ao PVP;

*j)* Importância total, por tipo de lote, paga pelos utentes;

*k)* Importância total, por tipo de lote, a pagar pelo Estado;

*l)* Importância total do PVP;

*m)* Importância total paga pelos utentes;

*n)* Importância total a pagar pelo Estado;

*o)* Descritivo onde constará expressamente a menção: «Faturação das dispensas de medicamentos no mês mm/aaaa».

2 — Os elementos referidos nas alíneas *a)* a *n)* e *o)* são enviados eletronicamente conforme anexo II da presente portaria.

3 — A fatura mensal inclui apenas o valor da comparticipação do Estado no PVP dos medicamentos dispensados a beneficiários do SNS ou de subsistemas públicos cujo pagamento seja da responsabilidade do SNS e nos produtos e serviços objeto de contratualização.

4 — O modelo da fatura mensal de medicamentos pode ser substituído por impresso produzido informaticamente, desde que contenha os elementos referidos no n.º 1 e respeite a ordem indicada, bem como o formato normalizado A4.

#### Artigo 10.º

##### Validação e contabilização da fatura mensal

1 — A validação da fatura mensal envolve:

*a)* A comprovação dos requisitos das receitas médicas;

*b)* A comprovação dos requisitos das faturas mensais;

*c)* A verificação dos documentos entregues pelas farmácias;

*d)* A conferência entre os medicamentos prescritos e os medicamentos dispensados;

*e)* A confirmação do número de receitas médicas, do PVP e da importância a pagar pelo Estado.

2 — Caso a fatura mensal não cumpra todos os requisitos, o Centro de Conferências de Faturas informa a farmácia desse facto, mantém na sua posse a documentação

associada à referida fatura e suspende a validação e contabilização da fatura mensal até à receção da fatura mensal conforme, que deverá ser recebida até 60 dias após a data de expedição pelo Centro de Conferência de Faturas da fatura não conforme.

3 — Quando se verificarem desconformidades na receita, erros ou diferenças nos documentos conferidos, o Centro de Conferência de Faturas disponibiliza ou envia à farmácia, no dia 25 de cada mês ou até aos cinco dias úteis seguintes, sempre que possível por via eletrónica, os seguintes documentos:

- a) Uma relação-resumo contendo o valor das desconformidades;
- b) A justificação das desconformidades;
- c) As receitas, as faturas, a relação-resumo de lote e os verbetes de identificação de lote que correspondem às desconformidades;
- d) Não serão enviadas às farmácias as receitas que, embora apresentem desconformidades, erros ou diferenças, tenham sido em parte participadas pelo SNS e em que o erro apurado seja inferior a (euro) 0,50.

4 — No caso de desconformidades, as farmácias emitem as respetivas notas de crédito ou de débito e enviam-nas ao Centro de Conferência de Faturas, com a fatura mensal, até ao dia 10 do mês seguinte.

5 — O Centro de Conferência de Faturas deverá devolver à farmácia cópia das notas de crédito e débito, devidamente assinadas, até ao dia 10 do 2.º mês seguinte.

6 — As farmácias podem reclamar das desconformidades detetadas devendo fazê-lo em formulário com modelo próprio, conforme o anexo IV da presente portaria, e no prazo máximo de 40 dias contados a partir do dia de disponibilização ou envio dos documentos, conforme previsto no n.º 3.

7 — Findo o prazo referido no número anterior sem que seja recebida no Centro de Conferência de Faturas qualquer reclamação e sem que a mesma seja recebida no formulário próprio, as retificações consideram-se aceites pelas farmácias para efeitos da presente portaria.

8 — Caso a relação-resumo contendo o valor das retificações não seja enviada à farmácia no prazo de 90 dias contados da data-limite para a entrega da fatura a que respeitam, findo este prazo, a fatura considera-se definitivamente aceite.

9 — As desconformidades nas receitas médicas devolvidas ou disponibilizadas por meios eletrónicos devem ser corrigidas no prazo máximo de 60 dias contados da devolução ou disponibilização.

#### Artigo 11.º

##### Validação do receituário

- 1 — [Revogado].
- 2 — [Revogado].
- 3 — Concluídas as operações de validação do receituário e das faturas referidas no número anterior, o Centro de Conferência de Faturas envia ou disponibiliza no portal do Centro de Conferência de Faturas à respetiva ARS, para efeitos de validação e pagamento, os seguintes elementos:

- a) Informação mensal das faturas recebidas;
- b) Resultado da conferência;
- c) Notas de crédito e notas de débito recebidas.

4 — A ARS pode pedir elementos adicionais ao Centro de Conferência de Faturas ou à farmácia para efeitos de realização do pagamento.

#### Artigo 12.º

##### Pagamento

1 — No dia 10 do mês seguinte ao do envio da fatura mensal, o Estado, através da ARS ou de terceiro, procede ao pagamento dos montantes indicados no número seguinte, mediante transferência para uma conta bancária indicada pela farmácia ou por entidade por esta designada.

2 — O valor a pagar corresponde ao valor da fatura mensal, entregue no mês anterior, corrigido do valor das retificações a que se refere no n.º 3 do artigo 10.º

3 — No dia referido no n.º 1, a ARS, ou a entidade por esta designada, informa a farmácia, sempre que possível por via eletrónica, do montante transferido, do valor da fatura, das eventuais retificações a crédito ou a débito, da data da transferência e do número de identificação bancária da conta bancária para onde esta foi efetuada.

#### Artigo 13.º

##### Receituário sinistrado

1 — A liquidação de receituário sinistrado, quando tal situação ocorra nos armazéns ou dependências utilizadas pelo transportador, é garantida mediante a apresentação dos quadruplicados das relações-resumo de lotes e das faturas mensais arquivadas pelas farmácias.

2 — Caso o receituário seja sinistrado durante a operação de transporte, o seu pagamento é garantido, de acordo com o procedimento referido no número anterior.

#### Artigo 14.º

##### Instruções gerais

1 — A aplicação das regras da presente portaria pode ser objeto de instruções gerais a emitir pela ACSS, I. P.

2 — AACSS, I. P., pode, para efeitos do disposto no número anterior, solicitar parecer prévio ao INFARMED, I. P., às ARS e às associações representativas das farmácias.

#### Artigo 14.º-A

##### Comissão de Acompanhamento

1 — Para o acompanhamento de questões que se suscitem no âmbito do processo de faturação previsto na presente portaria, é criada uma Comissão com a seguinte constituição:

- a) Dois representantes da Administração Central do Sistema de Saúde, I. P., um dos quais coordena;
- b) Um representante do INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde, I. P.;
- c) Um representante das Administrações Regionais de Saúde;
- d) Um representante dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E. P. E.;
- e) Dois representantes da Associação Nacional de Farmácias;
- f) Um representante da Associação de Farmácias de Portugal.

2 — Cabe às entidades referidas no número anterior a designação dos seus representantes, sendo decidido entre as Administrações Regionais de Saúde o seu representante.



Cod - Lotes - Receitas - Embalagens - PVP - Utentes - Participação  
 0DS - 000000 - 000000 - 000000 - 0000000000 - 0000000000 - 0000000000 ODT - 000000 - 000000  
 - 000000 - 0000000000 - 0000000000 - 0000000000 ODU - 000000 - 000000 - 000000 - 0000000000  
 - 0000000000 - 0000000000 OPL - 000000 - 000000 - 000000 - 0000000000 - 0000000000 -  
 0000000000  
 OP1 - 000000 - 000000 - 000000 - 0000000000 - 0000000000 - 0000000000  
 OP2 - 000000 - 000000 - 000000 - 0000000000 - 0000000000 - 0000000000  
 001 - 000002 - 000006 - 000008 - 0000023850 - 0000008220 - 0000015630  
 041 - 000000 - 000000 - 000000 - 0000000000 - 0000000000 - 0000000000  
 042 - 000000 - 000000 - 000000 - 0000000000 - 0000000000 - 0000000000  
 045 - 000000 - 000000 - 000000 - 0000000000 - 0000000000 - 0000000000  
 046 - 000000 - 000000 - 000000 - 0000000000 - 0000000000 - 0000000000  
 047 - 000000 - 000000 - 000000 - 0000000000 - 0000000000 - 0000000000  
 048 - 000001 - 000001 - 000001 - 0000000474 - 0000000236 - 0000000238  
 049 - 000000 - 000000 - 000000 - 0000000000 - 0000000000 - 0000000000  
 067 - 000000 - 000000 - 000000 - 0000000000 - 0000000000 - 0000000000

Total Protocolos 3:0000000000

ANEXO III

(a que se refere o n.º 4 do artigo 10.º)

Nota de Débito/Crédito SNS

STRING LIDA:  
 10301111C001A00282010012700001586810050000158681A003020100131000001586810050  
 000015868

Versão Datamatrix:103  
 Numero da Farmácia:011111  
 Tipo documento:C  
 Codigo da Entidade:001  
 Serie documento:A  
 Numero documento:0028  
 Data documento :20100127  
 Total PVP:0000015868  
 Total Linhas de detalhe de ivas :1

TAXAS IVA TOTAL IVA  
 005 - 0000015868

Total Linhas de detalhe :1 (relativo a cada fatura creditada)

Serie - Numero - Data - Total - Linhas Ivas  
 A - 0030 - 20100131 - 0000015868 - 1

IVA TOTAL IVA  
 005 - 0000015868

ANEXO IV

(a que se refere o n.º 6 do artigo 10.º)

Formulário para reclamações

ACS3 - Administração Central do Sistema de Saúde  
 Centro de Qualificação de Recursos  
 Rua de Joaquim Dias Rocha, nº 170 - Zona Industrial da Maia I, Sector X  
 4470-211 Maia  
 Email: info@qual.sns.saude.pt  
 Portal: www.acs3.sns.saude.pt

Ministério da Saúde  
**ACS3**  
 O Sistema de Saúde

**FORMULÁRIO PARA RECLAMAÇÕES**

**A. IDENTIFICAÇÃO**  
 Nome do Reclamante: \_\_\_\_\_ Número de Páginas: \_\_\_\_\_  
 Código da Entidade: \_\_\_\_\_

**B. DADOS DE RECONHECIMENTO**  
 Número da Fatura: \_\_\_\_\_ Data da Fatura: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Documento sobre o qual incide a reclamação: \_\_\_\_\_  
 Fatura:  NC / NDI:  N.I. NC / NDI:  Valor da Lote:  N.I. do Valor da:   
 Comprovativo Prescrição / Prestação:  N.I. do Comprovativo:   
 Códigos de erro ou diferenças atribuídos: 2.1  2.2  2.3  2.4  2.5  2.6  2.7  2.8  2.9  3.0   
 Descrição da Reclamação: \_\_\_\_\_

**B1**  
 Documento sobre o qual incide a reclamação: \_\_\_\_\_  
 Fatura:  NC / NDI:  N.I. NC / NDI:  Valor da Lote:  N.I. do Valor da:   
 Comprovativo Prescrição / Prestação:  N.I. do Comprovativo:   
 Códigos de erro ou diferenças atribuídos: 2.1  2.2  2.3  2.4  2.5  2.6  2.7  2.8  2.9  3.0   
 Descrição da Reclamação: \_\_\_\_\_

**B2**  
 Documento sobre o qual incide a reclamação: \_\_\_\_\_  
 Fatura:  NC / NDI:  N.I. NC / NDI:  Valor da Lote:  N.I. do Valor da:   
 Comprovativo Prescrição / Prestação:  N.I. do Comprovativo:   
 Códigos de erro ou diferenças atribuídos: 2.1  2.2  2.3  2.4  2.5  2.6  2.7  2.8  2.9  3.0   
 Descrição da Reclamação: \_\_\_\_\_

**B3**  
 Documento sobre o qual incide a reclamação: \_\_\_\_\_  
 Fatura:  NC / NDI:  N.I. NC / NDI:  Valor da Lote:  N.I. do Valor da:   
 Comprovativo Prescrição / Prestação:  N.I. do Comprovativo:   
 Códigos de erro ou diferenças atribuídos: 2.1  2.2  2.3  2.4  2.5  2.6  2.7  2.8  2.9  3.0   
 Descrição da Reclamação: \_\_\_\_\_

**B4**  
 Documento sobre o qual incide a reclamação: \_\_\_\_\_  
 Fatura:  NC / NDI:  N.I. NC / NDI:  Valor da Lote:  N.I. do Valor da:   
 Comprovativo Prescrição / Prestação:  N.I. do Comprovativo:   
 Códigos de erro ou diferenças atribuídos: 2.1  2.2  2.3  2.4  2.5  2.6  2.7  2.8  2.9  3.0   
 Descrição da Reclamação: \_\_\_\_\_

**C. IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECLAMANTE**  
 Nome do Reclamante: \_\_\_\_\_ Contacto Telefónico: \_\_\_\_\_  
 Cargo do Reclamante: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA

Presidência do Governo

Decreto Regulamentar Regional n.º 2/2014/M

Primeira alteração ao Decreto Regulamentar Regional n.º 14/2012/M, de 26 de junho, que aprova a orgânica da Direção Regional de Juventude e Desporto

O Decreto Regulamentar Regional n.º 14/2012/M, de 26 de junho, aprovou a orgânica da Direção Regional de Juventude e Desporto.

Face ao regime legal dos serviços e organismos da administração com autonomia administrativa, a Direção Regional de Juventude e Desporto deixará de gozar da mesma que determinará a extinção do Conselho Administrativo.

Assim sendo, é necessário proceder à alteração da orgânica da Direção Regional de Juventude e Desporto.

Assim, o Governo Regional da Madeira decreta, nos termos da alínea d) do n.º 1 do artigo 227.º e do n.º 6 do artigo 231.º da Constituição da República Portuguesa, das alíneas c) e d) do artigo 69.º e do n.º 1 do artigo 70.º do Estatuto Político-Administrativo da Região Autónoma da Madeira, aprovado pela Lei n.º 13/91, de 5 de junho, na redação dada pela Lei n.º 130/99, de 21 de agosto, com a alteração introduzida pela Lei n.º 12/2000, de 21 de junho, conjugados com o Decreto Regulamentar Regional n.º 8/2011/M, de 14 de novembro, alterado pelo Decreto Regulamentar Regional n.º 37/2012/M, de 27 de novembro, a alínea f) do n.º 1 do artigo 5.º do Decreto Regulamentar Regional n.º 5/2012/M, de 16 de maio, alterado pelo Decreto Regulamentar Regional n.º 14/2013/M, de 22 de novembro, e com o Decreto Legislativo Regional n.º 17/2007/M, de 12 de novembro, cuja última alteração e republicação foi efetuada pelo Decreto Legislativo Regional n.º 2/2013/M, de 2 de janeiro, o seguinte:

Artigo 1.º

Alteração ao Decreto Regulamentar Regional n.º 14/2012/M, de 26 de junho

Os artigos 1.º, 3.º, 4.º e 5.º do Anexo I do Decreto Regulamentar Regional n.º 14/2012/M, de 26 de junho, passam a ter a seguinte redação:

«Artigo 1.º

[...]

A Direção Regional de Juventude e Desporto, designada no presente diploma abreviadamente por DRJD, é o serviço central da administração direta da Secretaria Regional da Educação e Recursos Humanos, a que se refere a alínea f) do n.º 1 do artigo 5.º do Decreto Regulamentar Regional n.º 5/2012/M, de 16 de maio, alterado pelo Decreto Regulamentar Regional n.º 14/2013/M, de 22 de novembro.

Artigo 3.º

[...]

- 1 — .....
- a) .....
- b) .....