



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Atividade Anti-Alzheimer de Compostos Fenólicos:  
Estudos *in silico*  
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Hospitalar, Investigação em Ciências Farmacêuticas e  
Avaliação de Ciclo de Estudos na A3ES**

**João Pedro Cardoso Oliveira**

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

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Paula Duarte

**Covilhã, outubro de 2016**



*“If we knew what it was we were doing, it would not be called research,  
would it?”*

Albert Einstein



# Dedicatória

Dedico esta obra os meus pais, por todos os esforços e sacrifícios que fizeram para garantirem que tivesse a oportunidade de adquirir as ferramentas para uma vida inteira.



# Agradecimentos

Começo por agradecer à minha *alma mater*, a Universidade da Beira Interior, e toda a sua comunidade pelas condições, o espírito e a família que proporcionou para alcançar os meus objetivos.

À minha orientadora, a Professora Doutora Ana Paula Duarte, pelo apoio e dedicação que me proporcionou ao tentar responder às minhas dúvidas e guiar-me na direção mais correta no decorrer do meu trabalho.

À nossa diretora de curso, a Professora Doutora Luiza Granadeiro, que me permitiu realizar o estágio curricular nos modelos que tinha projetado e por estar sempre disponível para garantir que os problemas que iam surgindo eram corrigidos da melhor maneira possível.

Ao Dr. Jorge Aperta e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins pela disponibilidade e ambiente que me proporcionaram para enriquecer a minha experiência profissional, ao partilharem todos os seus conhecimentos como profissionais de saúde.

À Dra. Carmo Teixeira e a toda a equipa da Serviços Farmacêuticos do Hospital Nossa Senhora da Assunção pelas oportunidades concedidas, conhecimento que me transmitiram e momentos que me enriqueceram como pessoa e como profissional de saúde.

Aos meus colegas de cursos com quem partilhei novas realidades e aos grandes amigos e amigas, principalmente o Igor Nunes, a Liliana Almeida e a Inês Pissarra com quem passei excelentes momentos de amizade e noites inteiras a lutar pelo desenvolvimento dos nossos conhecimentos.

À minha família, principalmente aos meus pais e irmão, por todos os momentos em que necessitei de ajuda, por estar cansado e desanimado e por todas as oportunidades que me proporcionaram para chegar a este momento.



## Prefácio

*“And as the years have passed, the time has grown longer. The sad truth is that what I could recall in five seconds all too needed ten, then thirty, then a full minute – like shadows lengthening at dusk. Someday, I suppose, the shadows will be swallowed up in darkness.”*

Haruki Murakami

Memórias... este trabalho consegue ser resumido em apenas essa pequena e profunda palavra. Memórias que são criadas ao longo de uma vida e que são perdidas para a escuridão num flagelo sem paragens que apenas conseguimos desacelerar e auxiliar aqueles que lentamente se perdem no vácuo das suas mentes...

Memórias de vidas profissionais que foram e são recolhidas, para que nós próprios possamos crescer com essas experiências e um dia sermos pelos menos tão bons profissionais quanto aqueles que nos ensinaram...

Memórias de 5 anos de estudos com colegas, amigos e professores que guardamos connosco para onde formos, tentando fazer com que os nossos futuros colegas tenham experiências tão ou mais enriquecedoras quanto aquelas que tivemos...

No final de tudo o que passou, apenas existe uma certeza,

*“No matter how much suffering you went through,  
you never wanted to let go of those memories.”*

Haruki Murakami



# Resumo

O presente documento encontra-se dividida em três partes:

**Parte I** A Doença de Alzheimer é uma patologia que afeta principalmente os idosos e origina grandes alterações no quotidiano destes indivíduos, apresentando-se como uma patologia multifatorial, sendo algumas das hipóteses apontadas para esta patologia apresentadas neste documento. Na pesquisa por novas moléculas que possam aperfeiçoar a terapêutica de tratamento ou até originar uma cura, têm sido investigadas múltiplas moléculas onde algumas delas são compostos fenólicos extraídos de diversas plantas a nível mundial, porém é raro existir uma identificação dos componentes presentes nos extratos. Neste sentido, foram selecionados diversos compostos que se encontram presentes numa grande variedade de espécies vegetais, com o intuito de se conseguir compreender qual ou quais os compostos/grupos que sejam capazes de inibir a acetilcolinesterase, através de estudos computacionais (ou *in silico*). Os estudos de *docking* demonstram que os principais grupos têm a capacidade de inibir a acetilcolinesterase porém nem todos têm as mesmas forças de ligação. Por fim são discutidas diferenças entre as estruturas que possam contribuir para as ligações mais estáveis, fontes comuns de alguns destes compostos e considerações referentes ao consumos destas fontes e algumas ideias a ter em consideração com os estudos *in silico*.

**Parte II** O Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar foi realizado em duas unidades hospitalares pertencentes à mesma Unidade Local de Saúde – Hospital Sousa Martins e Hospital Nossa Senhora da Assunção. Em ambas as unidades, foi analisada a estrutura dos Serviços Farmacêuticos, como as suas áreas de atividade, relações entre unidades e serviços dos respetivos hospitais e acima de tudo, a ação do farmacêutico hospitalar enquanto profissional de saúde nos Serviços Farmacêuticos e nos restantes serviços e comissões dos hospitais.

**Parte III** A Agência de Avaliação e Acreditação do Ensino Superior têm como missão assegurar a qualidade do ensino superior administrado em Portugal, garantindo que os alunos recebem os conhecimento e entram em contacto com as ferramentas essenciais para a sua vida profissional. Neste contexto são constituídas Comissões de Avaliação Externa que avaliam os ciclos de estudos dos diversos cursos oferecidos pelas instituições de ensino superior, onde são posteriormente apresentadas possíveis melhorias para o ciclo de estudos e o relatório do estado da situação. Nesta parte são referidas características da Agência e do papel dos alunos nesta, bem como uma breve descrição sobre a minha participação numa Comissão de Avaliação Externa.

## Palavras-chave

A3ES, Alzheimer, Anti-Acetilcolinesterase, AutoDock, Compostos Fenólicos, Farmacêutico, Farmacêutico Hospitalar, Farmácia Hospitalar, Profissional de Saúde

# Abstract

The following document is divided in three parts:

**Part I** Alzheimer's disease is a pathology that mainly affects the elderly and originates substantial modifications to the everyday life of these individuals, presenting itself as a multifactorial pathology, where some of the hypotheses that explain this pathology are presented in this document. In the research for new molecules that may perfect the treatment therapeutics or even originate a cure, several molecules have been researched where some of which are phenolic compounds extracted from several plants worldwide. However it's rare to find an identification of the compounds present in these extracts. In this sense, several compounds were selected from those that are commonly present in a large variety of plants, in order to comprehend which compounds/groups were capable of inhibiting acetylcholinesterase, through computational studies (or *in silico*). Docking studies demonstrate that the major groups have the capability to inhibit acetylcholinesterase however not all have the same binding forces. Lastly are discussed the differences between the structures that contribute for the more stable bonds, some common sources of these compounds and considerations regarding the consumption of these sources and some ideas to have in consideration regarding *in silico* studies.

**Part II** The Curricular Internship in Hospital Pharmacy was conducted in two hospital units belonging to the same Local Health Unit – Sousa Martins Hospital and Our Lady of Assumption Hospital. In both units, the structure of the Pharmaceutical Services was analyzed, as where its areas of activity, relations between units and services of the respective hospitals and above all, the actions of the hospital pharmacist as a health-care professional in the Pharmaceutical Services and in the remaining services and hospital commissions.

**Part III** The Agency for Assessment and Accreditation of Higher Education whose mission is to ensure the quality of higher education administered in Portugal, must guarantee that the students receive the knowledge and the tools that are essential for their professional lives. In this context, the Commissions for External Evaluation are constituted to evaluate the study cycles of the various courses offered by the higher education institutions, where the possible improvements are later presented for that particular study cycle as the report about the situation of the cycle. In this part, the characteristics of the Agency and the students' role in it are exposed, as well as a brief description about my participation in a Commission for External Evaluation.

## Keywords

A3ES, Alzheimer, Anti-Acetylcholinesterase, AutoDock, Health-Care Professional, Hospital Pharmacist, Hospital Pharmacy, Pharmacist, Phenolic Compounds

# Índice

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Prefácio	ix
Resumo	xi
Palavras-chave	xii
Abstract	xiii
Keywords	xiv
Lista de Figuras	xix
Lista de Tabelas	xxi
Lista de Acrónimos	xxiii

I

## Atividade Anti-Alzheimer de Compostos Fenólicos: *Estudos in silico*

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>3</b>
<b>1.1</b>	<b>Doença de Alzheimer</b>	<b>3</b>
1.1.1	Hipótese Amilóide e Tau	4
1.1.1.1	A $\beta$	4
1.1.1.2	Proteína Tau	6
1.1.2	Hipótese Colinérgica e Glutamatérgica	7
1.1.3	Hipótese de Metais, Stress Oxidativo e Inflamatória	8
<b>1.2</b>	<b>Tratamento da Doença de Alzheimer</b>	<b>9</b>
1.2.1	Acetilcolinesterase	9
<b>1.3</b>	<b>Compostos Fenólicos</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>Métodos</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>Resultados</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Discussão</b>	<b>37</b>
4.1	Zonas de Interação	37
4.2	Modificações do Anel C	37
4.3	Modificações dos grupos radicais	38

4.4	Fontes dos Compostos e Considerações	39
4.5	Observações sobre estudos <i>in silico</i>	40
5	Conclusão .....	43
	Bibliografia .....	44

## II

## Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

6	Introdução .....	53
7	Gestão de Medicamentos .....	55
7.1	Seleção de Medicamentos Disponíveis nas Unidades	55
7.2	Aquisição de Medicamentos	56
7.2.1	Medicamentos com Autorização de Utilização Excepcional .....	57
7.2.2	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos .....	57
7.3	Receção de Encomendas	58
7.4	Armazenamento	58
7.4.1	Hospital Sousa Martins .....	59
7.4.2	Hospital Nossa Senhora da Assunção .....	60
8	Distribuição de Medicamentos .....	63
8.1	Distribuição por Dose Unitária	63
8.1.1	Validação Farmacoterapêutica .....	63
8.1.2	Dose Unitária .....	65
8.2	Distribuição Tradicional	66
8.3	Distribuição por Stocks Nivelados	66
8.3.1	Hospital Sousa Martins .....	67
8.4	Distribuição por Serviço Ambulatório	67
8.5	Distribuição de Medicamentos sujeitos a Controlo Especial	69
8.5.1	Medicamentos Hemoderivados .....	69
8.5.2	Estupefacientes e Psicotrópicos .....	70
8.5.2.1	Hospital Sousa Martins .....	71
8.5.3	Metadona .....	71

## ÍNDICE

<b>9</b>	<b>Farmacotecnia</b> .....	<b>73</b>
9.1	Preparação de Citotóxicos	73
9.2	Preparação de Nutrição Parentérica	74
9.3	Preparação de Fórmulas Magistrais Não Estéreis	75
9.4	Reembalagem	76
9.4.1	Reembalagem Manual .....	76
9.4.2	Reembalagem Automática .....	76
<b>10</b>	<b>Ensaio Clínico e Farmacovigilância</b> .....	<b>77</b>
10.1	Ensaio Clínico no Hospital	77
10.2	Farmacovigilância	78
<b>11</b>	<b>Farmácia e Farmacocinética Clínica</b> .....	<b>79</b>
11.1	Farmácia Clínica	79
11.2	Farmacocinética Clínica	79
<b>12</b>	<b>Comissões Técnicas</b> .....	<b>81</b>
12.1	Comissão de Farmácia e Terapêutica	81
12.2	Comissão de Ética para a Saúde	81
12.3	Comissão de Controlo de Infecção	82
	<b>Bibliografia</b> .....	<b>84</b>

### III

## Avaliação de Ciclo de Estudos no âmbito da A3ES

<b>13</b>	<b>A A3ES</b> .....	<b>89</b>
13.1	Composição	89
13.2	A Avaliação	89
13.3	Estudantes	90
<b>14</b>	<b>Avaliação do Ciclo de Estudos</b> .....	<b>91</b>
	<b>Bibliografia</b> .....	<b>92</b>

IV	Anexos	
<b>A</b>	<b>Anexos da Parte I</b> .....	<b>97</b>
A.1	Valores de <i>docking</i>	97
<b>B</b>	<b>Anexos da Parte II</b> .....	<b>99</b>
B.1	Impresso Interno de Introdução de Novos Medicamentos	99
B.2	Pedido AUE	100
B.3	Justificação Clínica AUE	101
B.4	Anexo VII — INCM	102
B.5	Stock Nivelado de Enfermaria	103
B.6	Medicamentos comparticipados a serem distribuídos em Serviço de Ambulatório	104
B.7	Modelo nº 1804 Via Farmácia — INCM	105
B.8	Modelo nº 1804 Via Serviço — INCM	106
B.9	Certificado do INFARMED, I.P. para Hemoderivados	107
B.10	Anexo X — INCM	108
B.11	Anexo Psicotrópicos — HSM	109
B.12	Anexo Estupefacientes — HSM	110
B.13	Ficha de Preparação de Manipulado não Estéril — HNSA	111
B.14	Rótulo de Manipulado não Estéril — HNSA	112
B.15	Formulário de Notificação de RAM's	113
B.16	Instruções para a recolha das amostras para monitorização	115
B.17	Registo Individual da monitorização de fármacos	116

## Lista de Figuras

1.1	Representação das Vias de Clivagem Proteolítica da APP. . . . .	5
1.2	Representação da Funcionalidade da Proteína Tau. . . . .	7
1.3	Formação de ROS. . . . .	8
1.4	Representação dos locais de ligação da AChE. . . . .	10
1.5	Representação do corpo de flavona. . . . .	11
2.1	Visualização da GridBox no AutoDock Tools. . . . .	14
3.1	Compostos fenólicos selecionados para o estudo . . . . .	18
3.2	Visualização 3D das Interações dos Compostos com a AChE. . . . .	35
7.1	Exemplo das etiquetas de stock. . . . .	61
11.1	Exemplo de um caso inserido no PKS. . . . .	80
B.1	Impresso Interno de Introdução de Novos Medicamentos. . . . .	99
B.2	Documento de requisição de AUE. . . . .	100
B.3	Documento para Justificação de AUE. . . . .	101
B.4	Anexo VII — INCM. . . . .	102
B.5	Stock Nivelado de Enfermaria. . . . .	103
B.6	Modelo nº 1804 Via Farmácia. . . . .	105
B.7	Modelo nº 1804 Via Serviço. . . . .	106
B.8	Certificado do INFARMED, I.P. para Hemoderivados. . . . .	107
B.9	Anexo X — INCM. . . . .	108
B.10	Anexo Psicotrópicos — HSM. . . . .	109
B.11	Anexo Estupefacientes — HSM. . . . .	110
B.12	Exemplo de ficha de Preparação de Manipulado não Estéril — HNSA. . . . .	111
B.13	Exemplo de Rótulo de Manipulado não Estéril — HNSA. . . . .	112
B.14	Formulário de Notificação de RAM's – Frente. . . . .	113
B.15	Formulário de Notificação de RAM's – Verso. . . . .	114
B.16	Instruções para a recolha das amostras para monitorização. . . . .	115
B.17	Registo Individual da monitorização de fármacos. . . . .	116



## Lista de Tabelas

3.1	Resultados do <i>docking</i> dos compostos selecionados . . . . .	19
A.1	Valores de <i>docking</i> dos compostos analisados. . . . .	97
B.1	Patologias e Legislação correspondente. . . . .	104



## Lista de Acrónimos

$A\beta$	Amiloíde $\beta$
A3ES	Agência de Avaliação e Acreditação do Ensino Superior
ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
AChEI	Inibidores da Acetilcolinesterase
AD	Doença de Alzheimer
AICD	Domínio Intracelular APP (do inglês <i>APP IntraCellular Domain</i> )
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
APP	Proteína Precursora do Amilóide (do inglês <i>Amyloid Precursor Protein</i> )
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
$Al^{3+}$	Alumínio
BI/CC	Bilhete de Identidade/ Cartão de Cidadão
CAE	Comissão de Avaliação Externa
CCI	Comissão de Controlo de Infecção
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
$Ca^{2+}$	Cálcio
$Cu^{2+}$	Cobre
DCI	Denominação Comum Internacional
EudraVigilance	<i>European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance</i>
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
$Fe^{2+}$ / $Fe^{3+}$	Ferro
GPU	Unidade de Processamento Gráfico (do inglês <i>Graphics Processing Unit</i> )
GSK-3	Quinase Sintetase do Glicogénio – 3 (do inglês <i>Glycogen Synthase Kinase – 3</i> )
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Air</i>
HNSA	Hospital Nossa Senhora da Assunção
HSM	Hospital Sousa Martins
INCM	Imprensa Nacional - Casa da Moeda
INEM	Instituto Nacional de Emergência Médica
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Instituto Público
LASA	Look Alike , Sound Alike
NFT's	Entrelaçados Neurofibrilares (do inglês <i>NeuroFibrillary Tangles</i> )

## LISTA DE ACRÓNIMOS

PDB	<i>RCSB Protein Data Bank</i>
PKC	Proteína Quinase C (do inglês <i>Protein Kinase C</i> )
PNCI	Plano Nacional de Controlo de Infecção
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
RCM	Resumo das Características do Medicamento
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio (do inglês <i>Reactive Oxygen Species</i> )
SAR	<i>Serious Adverse Reaction</i>
SO	Serviço de Observação
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
SUSAR	<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</i>
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica - Ramo de Farmácia
Tau-P	Proteína tau hiperfosforilada
UBI	Universidade da Beira Interior
ULS G, EPE	Unidade Local de Saúde Guarda , Entidade Público Empresarial

# I

# Atividade Anti-Alzheimer de Compostos Fenólicos: Estudos *in silico*

<b>1</b>	<b>Introdução</b> .....	<b>3</b>
1.1	Doença de Alzheimer	
1.2	Tratamento da Doença de Alzheimer	
1.3	Compostos Fenólicos	
<b>2</b>	<b>Métodos</b> .....	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>Resultados</b> .....	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Discussão</b> .....	<b>37</b>
4.1	Zonas de Interação	
4.2	Modificações do Anel C	
4.3	Modificações dos grupos radicais	
4.4	Fontes dos Compostos e Considerações	
4.5	Observações sobre estudos <i>in silico</i>	
<b>5</b>	<b>Conclusão</b> .....	<b>43</b>
	<b>Bibliografia</b> .....	<b>44</b>



# Capítulo 1

## Introdução

Todos os seres vivos nascem, crescem, reproduzem-se e morrem. Este é o percurso que todos nós estamos sujeitos desde o momento que uma célula origina um novo ser, seja este unicelular ou multicelular. No caso do ser humano, este processo pode durar várias décadas, fazendo com que um indivíduo que alcance a fase final da sua vida com uma faculdade muito importante – **experiência** – que é resultado das memórias e conhecimentos adquiridos. Porém, parte desta informação é perdida com o tempo devido ao envelhecimento dos sistemas orgânicos responsáveis por estas funções. Apesar da inevitabilidade do envelhecimento, certos indivíduos sofrem uma perda mais significativa das suas memórias que não se consegue atribuir somente ao envelhecimento.

*O que poderá estar a originar esta situação?*

Um dos possíveis culpados é uma patologia que infelizmente não se fica apenas pela eliminação das memórias, deixando o indivíduo num estado muito mais problemático, onde são necessários cuidados especiais. Esta patologia é denominada de doença de Alzheimer e não possuindo cura é tratada principalmente a nível sintomático com o uso de inibidores da acetilcolinesterase, sendo assim necessário compreender a patologia e a enzima para se entender o propósito deste trabalho. Múltiplos extratos de compostos fenólicos já se encontram identificados como inibidores da acetilcolinesterase, porém não são descritos os compostos presentes nestes extratos nem as moléculas responsáveis por este fenómeno. O projeto tem como objetivo responder as estas questões:

- Quais os grupos de compostos fenólicos que inibem com maior força a acetilcolinesterase;
- Existem modificações ou características chave para estas interações.

Estas questões podem ser respondidas através da realização de estudos *in silico* para se determinar as conformações que cada composto pode assumir ao interagir com a acetilcolinesterase e as energias associadas a essa interação.

### 1.1 Doença de Alzheimer

A **Doença de Alzheimer (AD)** é um distúrbio neurodegenerativo severo que se apresenta comumente nos idosos [1,2], resultando no desenvolvimento de disfunções cognitivas (e.g. problemas na aprendizagem, perda de memória), turbulência comportamental, declínio funcional e inabilidade no desempenho de tarefas do quotidiano [2-11].

O mecanismo exato que origina AD não se encontra completamente descrito, porém a comunidade científica reconhece que a patofisiologia é complexa e multifatorial já que existem certas

modificações neurohistológicas e neuropatológicas que se encontram extensamente caracterizadas, levando ao desenvolvimento de diversas hipóteses que tentam explicar a AD, sendo estas as seguintes:

- Hipótese Amilóide;
- Hipótese Tau;
- Hipótese Colinérgica;
- Hipótese Glutamatérgica;
- Hipótese de Stress Oxidativo;
- Hipótese de Metais;
- Hipótese Inflamatória.

Apesar destas teorias possuírem uma base teórica própria, estas serão explicadas em conjuntos para mais facilmente se compreenderem as interações existentes entre elas e explicar a razão da multifatorialidade que se pensa existir nesta patologia.

### 1.1.1 Hipótese Amilóide e Tau

Aquando da descoberta desta patologia por Alois Alzheimer [8,12], as primeiras evidências identificadas foram:

- Presença de placas constituídas por **amilóide  $\beta$  ( $A\beta$ )**;
- Presença de entrelaçamentos neurofibrilares (NFT's), constituídos por filamentos helicoidais de proteína tau hiperfosforilada (Tau-P) [1,3-6,8,10,12-15];
- Angiopatia amilóide [1,3-6,13,14].

#### 1.1.1.1 $A\beta$

O peptídeo **amilóide  $\beta$  ( $A\beta$ )** tem origem na fragmentação de uma proteína transmembranar tipo I designada **Proteína Precursora do Amilóide (APP)** [8,16-19], onde a função desta proteína ainda não é bem entendida [10], ponderando-se que se possa encontrar relacionada com a homeostase do  $Cu^{2+}$  [20], já que esta proteína é expressa em diversos tecidos como o tecido cardíaco, pulmonar, hepático e cutâneo [10,12].

A APP não é neurotóxica por si só nem produz  $A\beta$  até que esta seja sujeita a clivagem proteolítica, podendo esta ocorrer em 3 locais distintos:

- Clivagem dentro do domínio  $A\beta$ , pela ação da  $\alpha$ -secretase – **Via Não-Amiloidogénica**;
- Clivagem no N-terminal do domínio  $A\beta$ , pela ação da  $\beta$ -secretase;
- Clivagem no C-terminal do domínio  $A\beta$ , pela ação da  $\gamma$ -secretase – **Via Amiloidogénica** [10,17,19].

A clivagem pela  $\alpha$ -secretase não origina  $A\beta$  na sua forma completa, fazendo com que não ocorra o desenvolvimento de AD, originando porém a  $\alpha$ -APP que se presume possuir propriedades neuroprotetoras [10]. O fragmento C83 (Figura 1.1) pode ser posteriormente clivado pela  $\gamma$ -secretase originando o peptídeo não tóxico p3 e o fragmento AICD (Domínio Intracelular APP) que possui propriedades de regulação da expressão genómica [19].

A  $\beta$ -secretase possui uma distribuição generalizada, existindo predominantemente no pâncreas e nos neurónios do encéfalo. Esta enzima cliva a APP no  $\beta$ -APP e no fragmento C99, em condições

## 1.1 Doença de Alzheimer

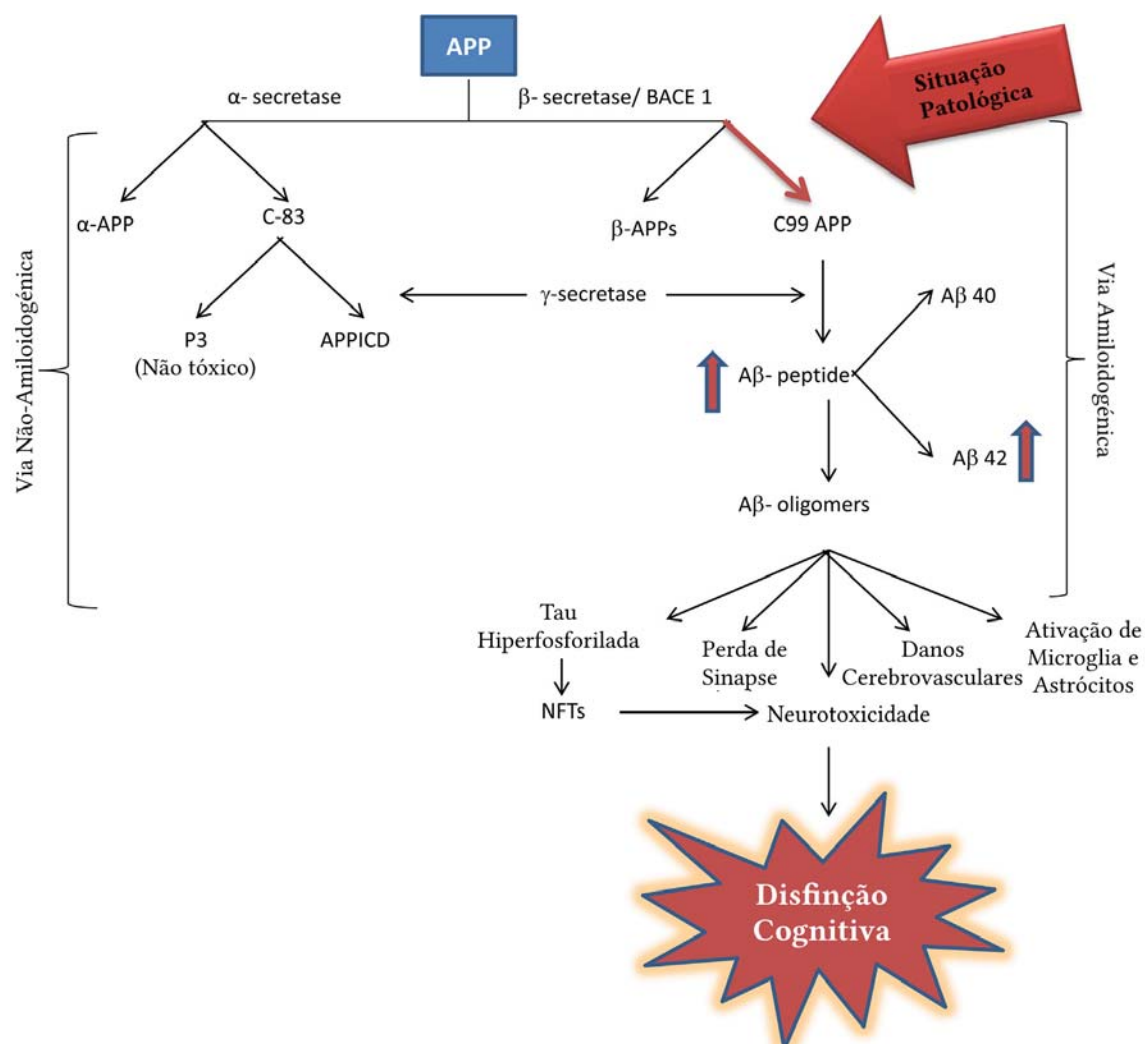


Figura 1.1: Representação das Vias de Clivagem Proteolítica da APP. Adaptado de Kumar et al [4]

de pH ácido existentes nos neurónios, mesmo em indivíduos com metabolismo celular normal e não possuindo AD [10]. O fragmento C99 é posteriormente clivado pela  $\gamma$ -secretase (Figura 1.1) sendo originados os produtos  $A\beta_{1-40}$  e /ou  $A\beta_{1-42}$ , tendo a último uma marcada tendência a acumular, agregar-se e originar as placas insolúveis (quase cristalinas) características de AD [8,10,16-18,21], sendo o seu principal componente [10].

A  $\gamma$ -secretase possui uma variedade de substratos, sendo um dos mais importantes o Notch, um recetor sinalizador da superfície celular que é essencial para diversos aspetos do desenvolvimento e diferenciação celular e pode possuir também um papel de supressão tumoral [10].

Resultados experimentais demonstram que as agregações não-fibrilares solúveis de  $A\beta$  (e.g. dímeros, trímeros) são mais patogénicas que as fibrilas insolúveis de  $A\beta$  presentes nas placas características e que exercem efeitos tóxicos locais [21], porém não existem técnicas que permitam quantificar com confiança a presença do  $A\beta$  solúvel nos tecidos neuronais [16].

A ação destas formas de  $A\beta$  encontra-se caracterizada sendo o fragmento  $A\beta_{1-42}$  o responsável pela hiperfosforilação da proteína tau [17]; as formas solúveis são responsáveis pela neurodegeneração e perda das funções sinápticas, detetando-se uma relação sinérgica entre a desregulação do  $Ca^{2+}$  e o  $A\beta$  – oligómeros de  $A\beta$  levam ao aumento do  $Ca^{2+}$  intracelular que por sua vez origina um incremento na produção de  $A\beta$  [21].

A presença de formas solúveis e insolúveis de  $A\beta$  nas regiões próximas aos axónios, dendrites e células da glia [18,22] originam dificuldades em atribuir um papel mais relevante no desenvolvimento da AD a cada um dos tipos de formas [12], porém consegue-se determinar que a presença destes elementos originam respostas inflamatórias que levam à destruição de neurónios adjacentes e das suas terminações celulares [22].

### 1.1.1.2 Proteína Tau

A proteína tau é uma proteína citoplasmática altamente solúvel que estabelece ligações com a tubulina durante a sua polimerização em microtúbulos sendo essenciais na regulação do citosqueleto neuronal [8,11,12,18,23]. As alterações que esta proteína provoca no citosqueleto deve-se à sua capacidade de ser fosforilada e desfosforilada, onde o balanço entre estas formas permite o transporte sistémico intracelular, garante e regula o fluxo axoplasmático [11,18] (Figura 1.2) e permite a formação e desenvolvimento de dendrites e axónios [11].

No caso da AD, existe uma desregulação de equilíbrio entre as formas fosforilada e desfosforilada da proteína tau [23], originando uma hiperfosforilação da tau (onde um dos principais responsáveis pela hiperfosforilação poderá ser a presença de placas amiloídes [10,11,16]) que leva a uma destabilização dos microtúbulos e à conseqüente destruição do citosqueleto neuronal [8,23].

Com a elevada presença de Tau-P, estas unidades começam a agregarem-se, levando à formação dos filamentos helicoidais, que por sua vez originam os NFT's. Esta sequência é comprovada devido ao facto dos filamentos não se encontrarem ubiquitinados enquanto que os NFT's encontram-se extensivamente ubiquitinados [23]. A acumulação destes corpos causa interferências na neurotransmissão e transporte axonal (e.g. vesículas com neurotransmissores), por

## 1.1 Doença de Alzheimer

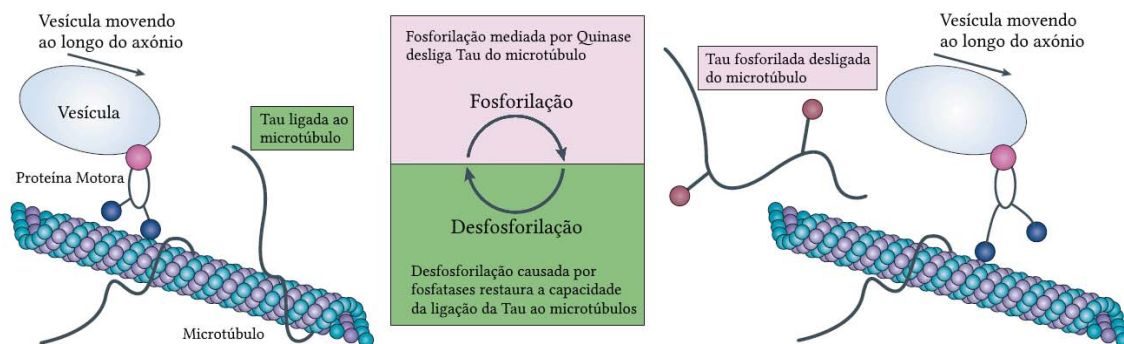


Figura 1.2: Representação da Funcionalidade da Proteína Tau. Adaptado de Ballatore et al [24]

acumulação nas dendrites e axónios [16,22], substituição dos microtúbulos pelos NFT's [17] e alteração das funcionalidades em astrócitos [24].

### 1.1.2 Hipótese Colinérgica e Glutamatérgica

As regiões do encéfalo responsáveis pelas funções cognitivas superiores como os neurónios corticais, zonas do neocórtex e o hipocampo encontram-se particularmente afetados, levando a uma diminuição das sinapses essenciais para a memória e outras funções cognitivas, sendo estas zonas constituídas por neurónios colinérgicos [22,25,26], detetando-se uma elevada redução dos níveis de acetilcolina (ACh) [1,2,4-6,14].

Em tentativas para demonstrar a possibilidade da transmissão colinérgica ser um fator importante da AD, foram administrados diversos fármacos para se conseguir compreender o papel dos neurónios colinérgicos na patologia. Deste sentido, foram administrados bloqueadores temporários dos recetores muscarínicos e detetou-se um decréscimo na aprendizagem e na formação de memórias e com administração de nicotina, os indivíduos com AD mostravam melhorias nestes campos, acontecendo o mesmo com a administração de fármacos anti-acetilcolinesterase [9,27,28].

Com o desenvolvimento das restantes teorias, começou-se a compreender uma interação entre o  $A\beta$ , NFT's e as evidências colinérgicas. Tendo em consideração as amostras de autópsias feitas aos encéfalos de indivíduos com AD, é detetada uma tendência elevada de formação de  $A\beta$  nos neurónios colinérgicos que levaram à sua morte [21], mas também é detetado que a estimulação dos recetores muscarínicos leva à ativação da **Proteína Quinase C (PKC)** que pode levar à inativação da **Quinase Sintetase do Glicogénio – 3 (GSK-3)**, que fosforila a proteína tau em ensaios *in vitro*. Em neurónios com atividade colinérgica reduzida a PKC não é ativada fazendo com que a GSK-3 fosforile com grande facilidade a proteína tau [26]. A falta de respostas colinérgicas faz com que os neurónios percam a capacidade de responder a agressões (e.g. Tau-P,  $A\beta$ ) e conjuntamente os neurónios entrem num ciclo que culmina da sua morte [9].

Mesmo com estas interações, certos casos não conseguem ser explicados porém eram mais facilmente compreendidos com a interação entre o  $A\beta$ , NFT's e **neurónios glutamatérgicos**. Muitos dos neurónios destas regiões possuem recetores glutamatérgicos, sendo a toxicidade mediada

pelo glutamato um dos processos responsável pelas complicações da memória e pela morte celular da AD [24].

Estudos recentes mostram que o  $A\beta$  (forma de dímeros ou trímeros) induzem o as correntes internas de  $Ca^{2+}$  dependentes do recetor NMDA, sobrecarga de  $Ca^{2+}$  mitocondrial/ despolarização da membrana, especialmente nas zonas do hipocampo [18]. A ativação destes recetores resulta numa diminuição da plasticidade sináptica e numa incorporação dos recetores AMPA, resultando numa constante ativação dos recetores NMDA que origina à morte celular. O uso de Memantina fortalece esta hipótese pois com o seu uso existe uma diminuição da ativação dos recetores NMDA, reduzindo os efeitos do  $A\beta$ . Estes efeitos são superiores com o uso concomitante de memantina e bloqueadores da acetilcolinesterase (AChE) [29].

### 1.1.3 Hipótese de Metais, Stress Oxidativo e Inflamatória

Análises mais detalhadas do  $A\beta$  demonstram que este peptídeo é na realidade uma metaloproteína [30,31] que possui a capacidade de se ligar a iões de metais de transição como  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Al^{3+}$ ,  $Fe^{3+}$  [15,20,31-33]. A presença deste iões proporciona um meio que facilita a agregação das unidades de  $A\beta$ , tal como verificado em ensaios *in vitro* onde certas concentrações destes iões promove a agregação do  $A\beta$  [15,20,31,33], sendo a ativação dos recetores NMDA essencial para a libertação do  $Cu^{2+}$  para o espaço extracelular onde pode facilitar a agregação das unidades de  $A\beta$  [31].

Um mecanismo importante a considerar é a interação entre o conjunto  $A\beta$  /ião e o stress oxidativo. Apesar de existirem outras formas de se originarem radicais livres como o facto do  $A\beta_{1-42}$  induzir a formação das **espécies reativas de oxigénio (ROS)** através da ativação da NADPH oxidase [18], os iões podem modificar o seu estado de transição mesmo estando ligados ao  $A\beta$ , originando a formação de ROS (Figura 1.3) [20].

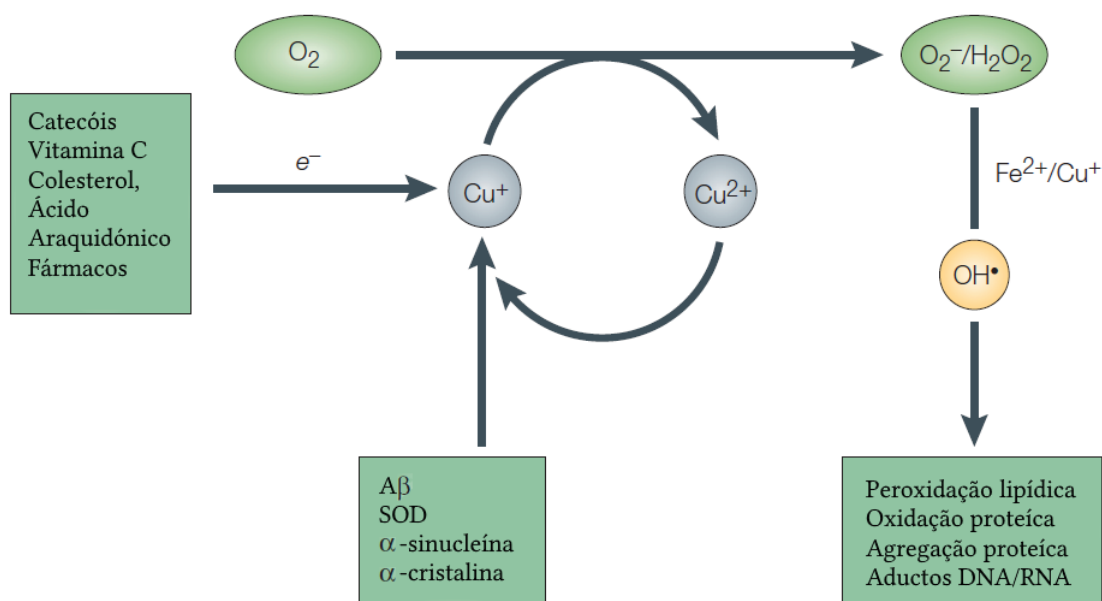


Figura 1.3: Formação de ROS. Adaptado de Barnham et al [20]

## 1.2 Tratamento da Doença de Alzheimer

Outra problemática associada à formação dos ROS é a sua capacidade de interagir com as proteínas tau. Esta proteína pode ser modificada através da formação de pontes dissulfureto intermoleculares ou através da nitração dos resíduos de tirosina. Estas modificações originam erros no enrolamento da proteína, hiperfosforilação e agregação das proteínas tau [24].

A formação das placas de  $A\beta$  e de NFT's com o auxílio das ROS originam uma resposta inflamatória por parte das ambiente celular. Microglia e astrócitos são capazes de detetar  $A\beta$  que ativam fatores de transcrição sinal-dependentes que levam à transcrição os genes de resposta inflamatória. As placas de  $A\beta$  e os resíduos de células mortas levam a uma maior ativação das células imunitárias agravando a inflamação local que amplifica a morte neuronal. A resposta inflamatória pode também ativar quinases da proteína tau que levam à hiperfosforilação da proteína, resultando na formação de NFT's [8].

## 1.2 Tratamento da Doença de Alzheimer

As opções terapêuticas atuais não conseguem curar AD, concentrando-se principalmente na melhoria dos sintomas cognitivos que são despoletados pela diminuição dos níveis de ACh, ao nível da fenda sináptica, como é o caso do donepezilo, rivastigmina e galantamina (Inibidores da Acetilcolinesterase – AChEI's) [1,3-7,34,35]. Fora desta classe, o antagonista do recetor NMDA – memantina – também demonstra alguns benefícios [3,4,6,7,29]. Outros fármacos têm sido igualmente usados para o tratamento de AD (e.g. anti-inflamatórios não esteroides, antioxidantes, estrogénio, estatinas) porém têm apresentado baixo nível de eficácia clínica [7,36].

Certos fármacos também são usados nos esquemas terapêuticos de AD com o intuito de controlar as turbulências comportamentais e quadros depressivos (que ocorrerem em indivíduos com AD) como agentes antipsicóticos e antidepressivos [3,5,7,13].

Novos fármacos têm sido usados para o tratamento da AD porém muitos deles têm tido múltiplas dificuldades devido aos múltiplos efeitos secundários que provocavam já que os alvo terapêuticos (e.g. secretases e Tau-P) têm diversas funcionalidades que eram comprometidas aquando do uso dos fármacos ou estes possuíam mais interações para além das expectadas [16].

Atualmente, novas opções terapêuticas têm sido desenhadas com o intuito de tratar e possivelmente até curar AD, passando por ter como alvo o  $A\beta$  (e.g. aumento da clearance) ou a Tau-P [7,36]; ou por desenho de fármacos que possam interagir com diversos alvos já usados (e.g. antioxidante e atividade AChEI); ou desenhando fármacos com novos alvos terapêuticos (e.g. atividade AChEI e modelador  $A\beta$ ).

### 1.2.1 Acetilcolinesterase

A acetilcolinesterase possui um papel biológico importante na terminação dos impulsos neuronais pela degradação do neurotransmissor acetilcolina [37]. Esta hidrolase encontra-se principalmente nas junções neuromusculares e nas fendas sinápticas das regiões com neurónios colinérgicos [38].

A funcionalidade desta enzima deve-se à existência de dois *subsites* presentes no centro ativo da AChE:

- *Subsite* Esterático;
- *Subsite* Aniónico.

O *subsite* esterático corresponde à região onde a ACh é hidrolizada a acetato e colina, existindo nesta região três aminoácidos essenciais que constituem a tríade catalítica:

- Ser-203(200);
- His-447(440);
- Glu-334(327) (Figura 1.4) [37-40].

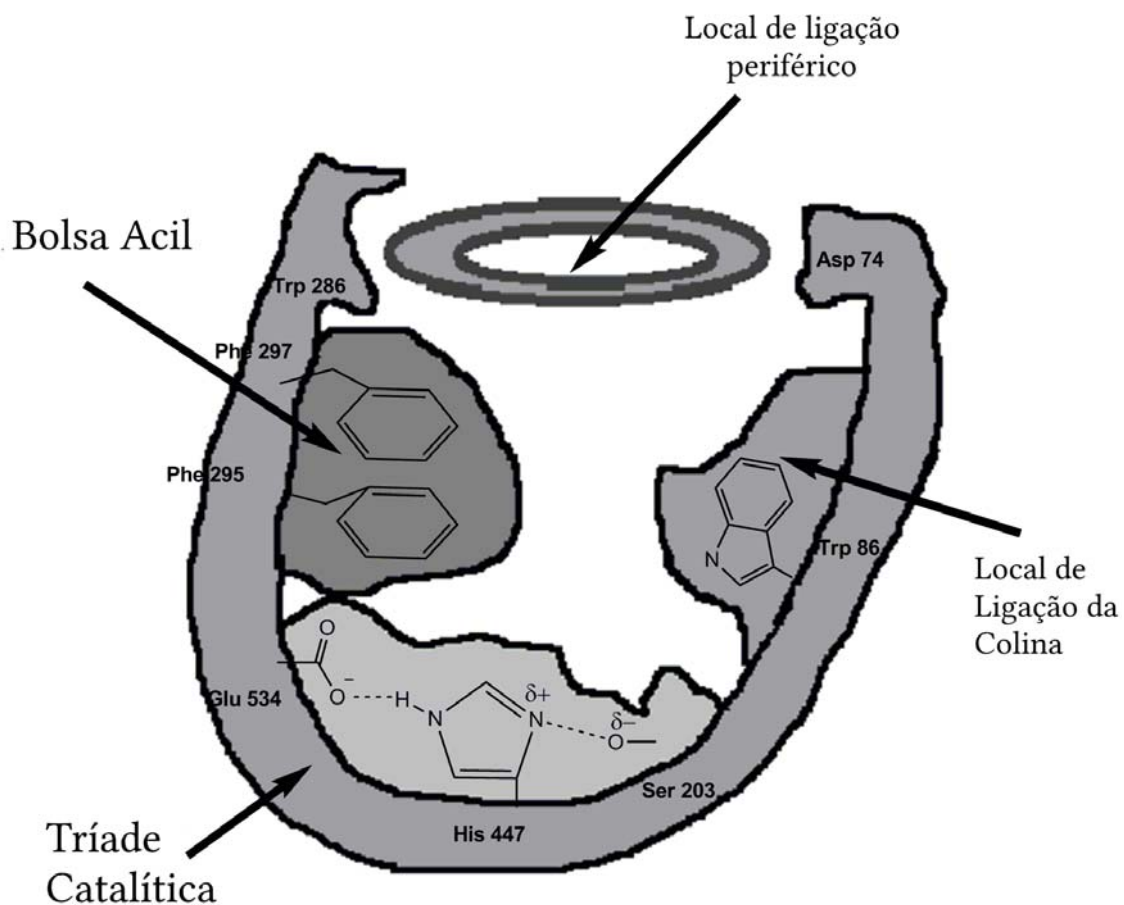


Figura 1.4: Representação dos locais de ligação da AChE. Adaptado de Čolović et al [39]

O *subsite* aniónico ou *oxyanion hole* é uma região sem cargas e lipofílica, onde ocorre a ligação da amina quaternária da ACh, bem como outros ligandos quaternários, sendo esta região responsável pela estabilização dos estados de transição e intermediários [39]. Os substratos quaternários não são ligados através de aminoácidos carregados negativamente mas por 14 resíduos aromáticos [38]. Nesta região são particularmente importantes os seguintes resíduos:

- Gly-121(118);
- Gly-122(119);
- Ala-204(201) [37-40].

Os resíduos Gly–120, Gly–121, Gly–122 fazem parte de um “*glycine loop*” que deverá estar em contacto com a maioria dos ligandos não-covalentes da AChE [40].

## 1.3 Compostos Fenólicos

Durante a vida de qualquer ser vivo são produzidos diversos compostos que são essenciais para a sobrevivência do ser no seu habitat e outros compostos que possuem funções específicas, porém não são essenciais para a sobrevivência do ser. Neste contexto, os compostos fenólicos são os metabolitos secundários mais distribuídos pelo reino *Plantae* possuindo funções específicas para o grupo onde se inserem, existindo milhares de moléculas para este grupo de compostos [41,42]. Estes compostos adquirem um papel importante na qualidade de alimento derivados de plantas devido à sua capacidade de modificar o sabor dos produtos e atribuir coloração [42].

A grande maioria dos compostos fenólicos pertencem à categoria dos flavonóides, tendo como estrutura base o corpo  $C_{15}$  de flavona (Figura 1.5). Estes compostos podem possuir coloração e podem ser posteriormente oxidados [43] (flavononas originam o corpo flavona após oxidação) e formarem outros grupos como os flavonóis, antocianidinas, entre outros [44].

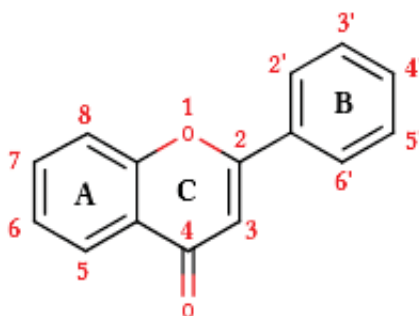


Figura 1.5: Representação do corpo de flavona.

Outros compostos fenólicos existem com alterações significativas ao corpo flavona como os isoflavonóides e neoflavonóides que resultam da modificação da posição do anel B do corpo flavona (Figura 1.5) [41].

Algumas características importantes destes compostos são a sua capacidade antioxidante conseguindo assim controlar o grau de exposição a ROS que as células podem ser submetidas, quelção de íons de metais de transição e inibição de certas enzimas envolvidas no stress oxidativo [42,43].

Múltiplos estudos podem ser encontrados onde é correlacionada a existência destes compostos e as suas capacidades de trazerem benefícios para os indivíduos com AD ou outras patologias neurodegenerativas que possuem stress oxidativo como um dos seus mecanismos patológicos [2,13,35,45-51]. Devido à existência de uma colossal diversidade de compostos fenólicos, a pesquisa tem sido direcionada para novas possibilidades. Diversos extratos de compostos fenólicos têm sido associados com propriedades antioxidantes, bloqueadores da AChE, quelantes

de iões [1,2,34,45-53], e alguns compostos como a silibinina possuem também propriedades de travar a agregação da unidades  $A\beta$  [1].

# Capítulo 2

## Métodos

Para a realização dos estudos computacionais, foi feito o *download* da estrutura cristalina da AChE a partir do RCSB Protein Data Bank (PDB, código 4PQE), sendo posteriormente trabalhado no software AutoDockTools v. 1.5.6 [54]. Neste software, a proteína foi trabalhada ao serem removidas as moléculas de água da cristalização, adicionados os hidrogénios polares e adicionando carga total usando o modo de computação Gasteiger. Todos os ligandos foram desenhados e guardados com sob o formato .mol2 usando Marvin 16.9.5.0, 2016, ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>), sendo estes depois introduzidos no AutoDockTools. Na proteína foi posteriormente criada a *gridbox* de trabalho sendo esta centrada no aminoácido Ser203 com uma *gridbox* de  $60 \times 60 \times 60$  pontos, com um espaçamento de  $0,375 \text{ \AA}$  (Figura 2.1), onde o *docking* foi realizado usando o Lamarckian GA (v. 4.2). As figuras usadas foram construídas usando o pacote UCSF Chimera, desenvolvido por *Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics* na Universidade de Califórnia, São Francisco (suportado por NIGMS P41-GM103311) [55].

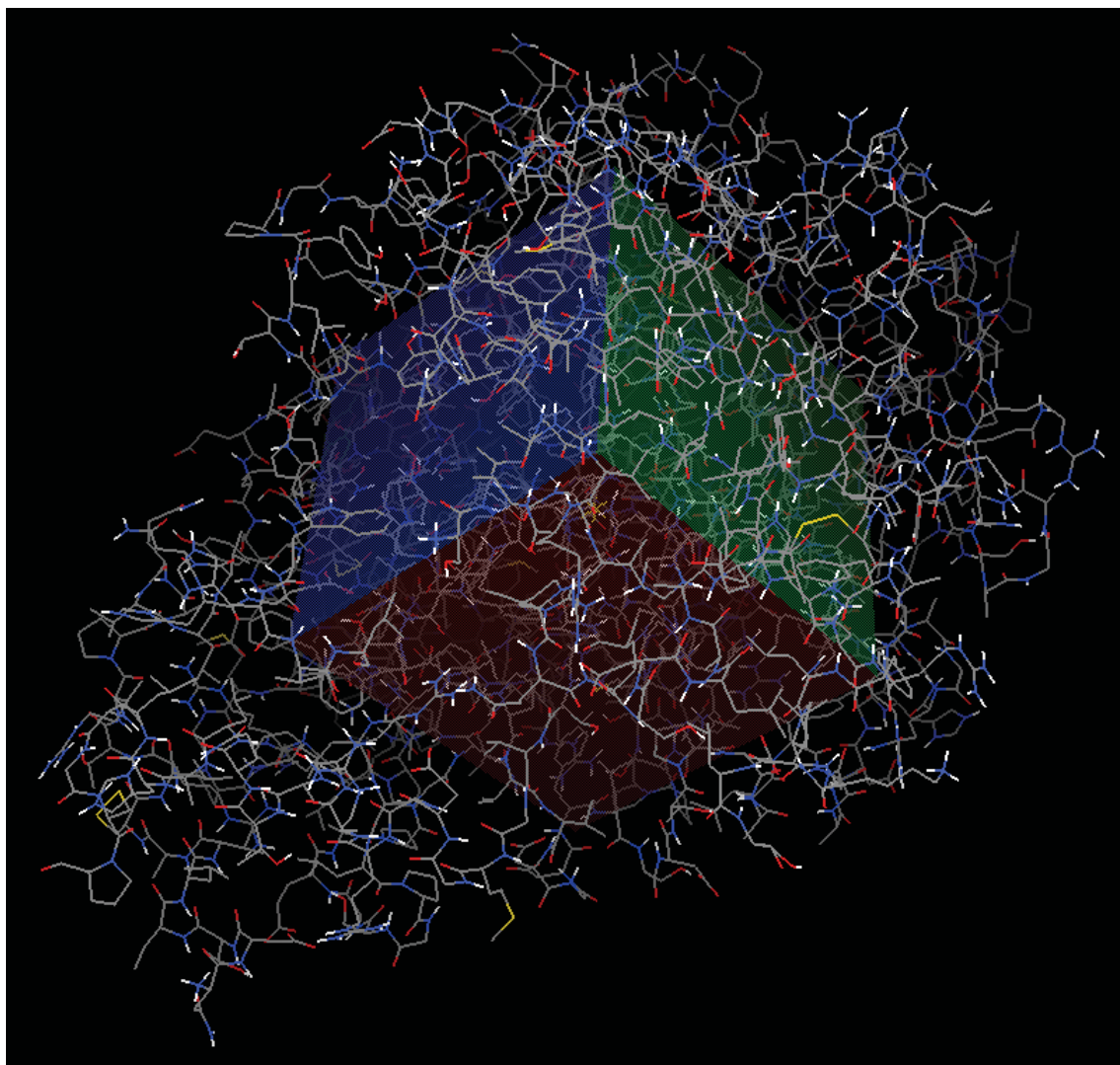


Figura 2.1: Visualização da GridBox no AutoDockTools.

# Capítulo 3

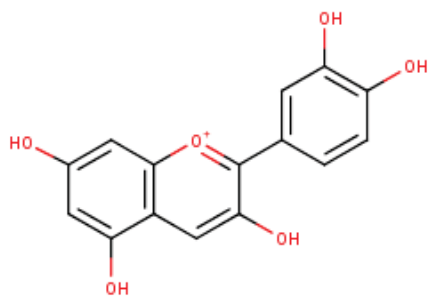
## Resultados

Após verificação das estruturas e tipos de compostos fenólicos que podem ocorrer em múltiplos tipos de plantas foram selecionados 22 compostos fenólicos para avaliação das suas interações com a acetilcolinesterase, seguindo os seguintes pontos:

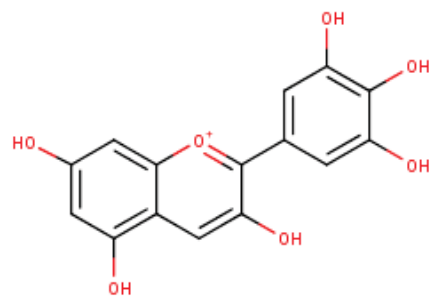
- Compostos que sejam encontrados numa grande variedade de plantas;
- Estruturas com pequenas substituições nas suas ramificações;
- Estruturas com núcleos diferentes mas com substituições idênticas em posições idênticas,

onde os compostos selecionados são os seguintes:

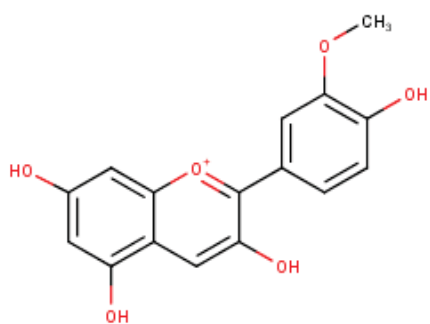
- Antocianidinas:
  - Cianidina (Figura 3.1a);
  - Delphinidina (Figura 3.1b);
  - Peonidina (Figura 3.1c);
  - Rosinidina (Figura 3.1d);
- Leucoantocianidinas:
  - Leucocianidina (Figura 3.1e);
  - Leucodelphinidina (Figura 3.1f);
- Flavonas:
  - Luteolina (Figura 3.1g);
  - Tricetina (Figura 3.1h);
  - Chrysoeriol (Figura 3.1i);
  - Velutina (Figura 3.1j);
- Flavanonóis:
  - Aromadendrina (Figura 3.1k);
  - Taxifolina (Figura 3.1l);
- Flavonóis:
  - Quercetina (Figura 3.1m);
  - Miricetina (Figura 3.1n);
  - Isorhamnetina (Figura 3.1o);
  - Rhamnazina (Figura 3.1p);
- Flavan-3-óis:
  - Catequina (Figura 3.1q);
  - Epicatequina (Figura 3.1r);
- Flavan-4-óis:
  - Luteoforol (Figura 3.1s);
  - Apiforol (Figura 3.1t);
- Isoflavonas:
  - Daidzeína (Figura 3.1u);
  - Genisteína (Figura 3.1v).



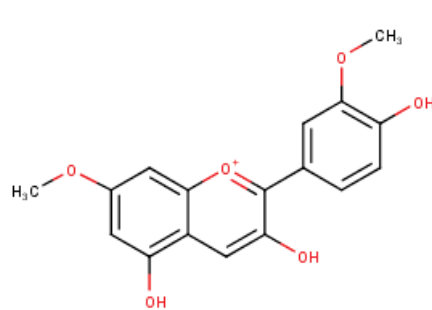
(a) Cianidina



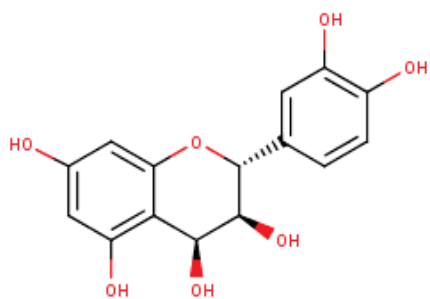
(b) Delphinidina



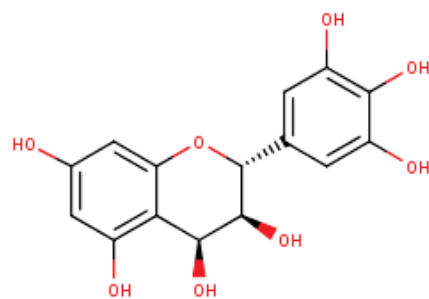
(c) Peonidina



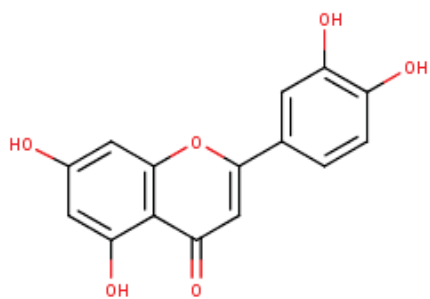
(d) Rosinidina



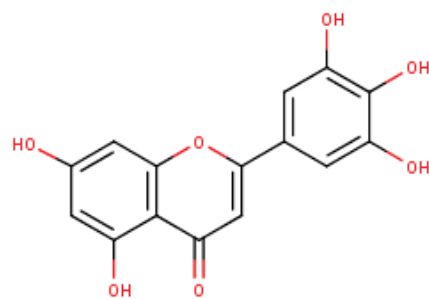
(e) Leucocianidina



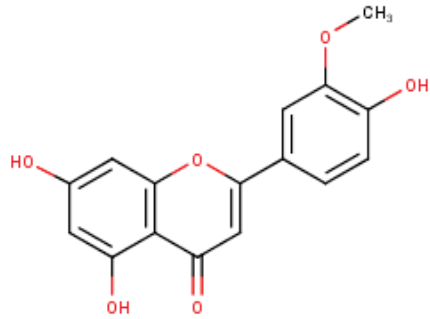
(f) Leucodelphinidina



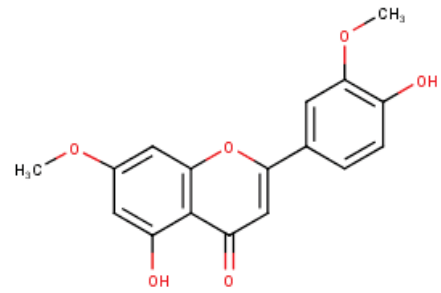
(g) Luteolina



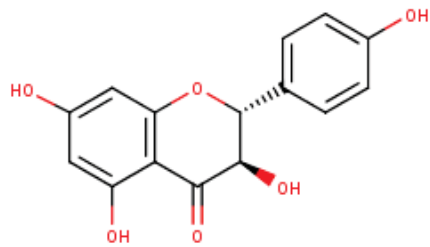
(h) Tricetina



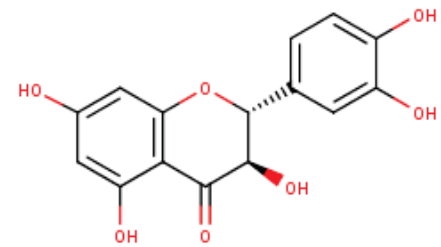
(i) Chrysoeriol



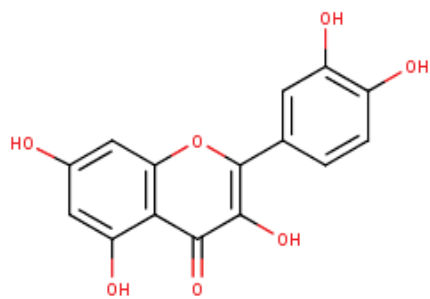
(j) Velutina



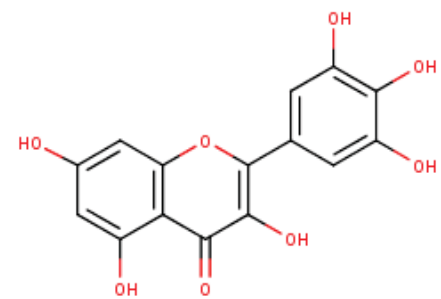
(k) Aromadendrina



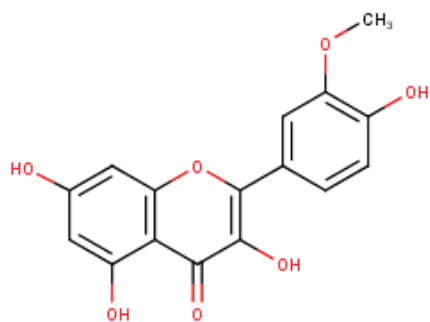
(l) Taxifolina



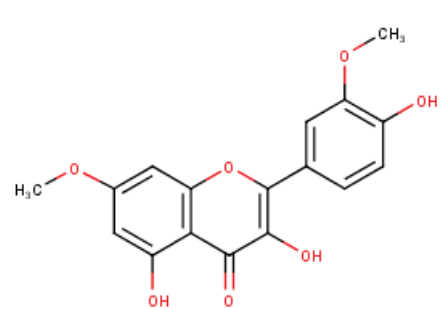
(m) Quercetina



(n) Miricetina



(o) Isorhamnetina



(p) Rhamnazina

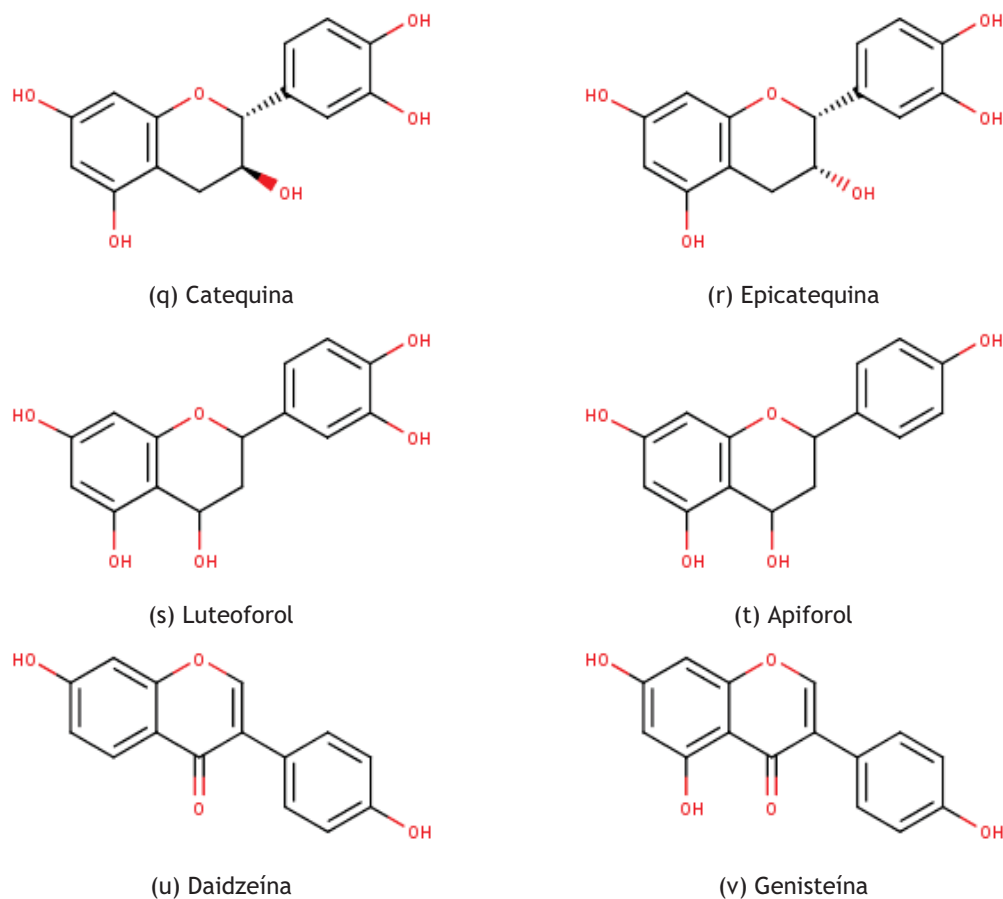


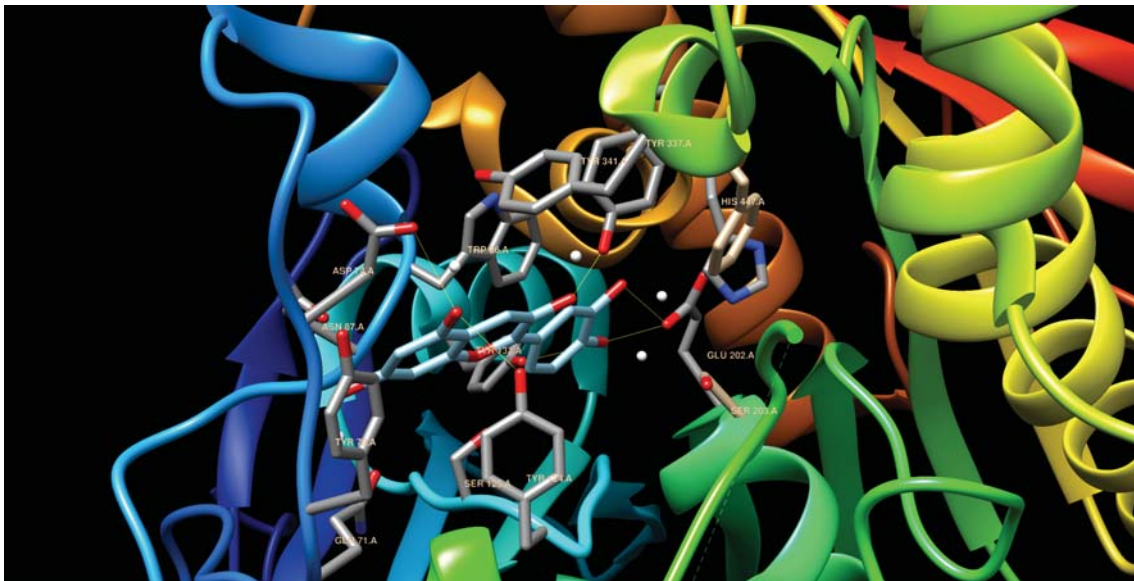
Figura 3.1: Compostos fenólicos selecionados para o estudo

Os compostos fenólicos selecionados foram colocados no AutoDockTools onde foram removidos os hidrogénios não-polares e calculada a energia da molécula. Após realização do *docking* destes compostos, foi igualmente feito o mesmo processo para a molécula de neostigmina, funcionando esta como o “controlo positivo”, já que esta molécula é um AChEI conhecido. Para cada uma destas moléculas foram determinados os dados de interação enzima–substrato para 10 conformações (Anexo A.1), sendo estas determinadas pela conformação de menor energia para a de maior. Na Tabela 3.1 são indicados os valores das duas conformações de menor energia para cada composto.

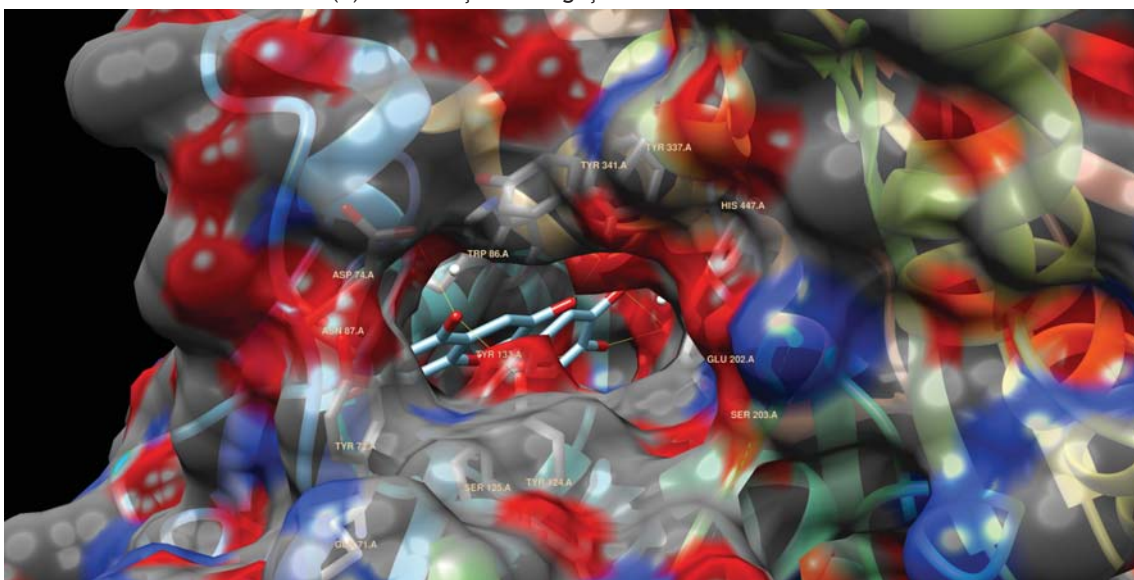
Na Figura 3.2 encontram-se representadas as interações existentes entre o substrato e a enzima, sendo estas as interações para a conformações de menor energia de ligação e consequentemente de maior estabilidade entre as interações, de cada um dos compostos testados.

Tabela 3.1: Resultados do *docking* dos compostos selecionados

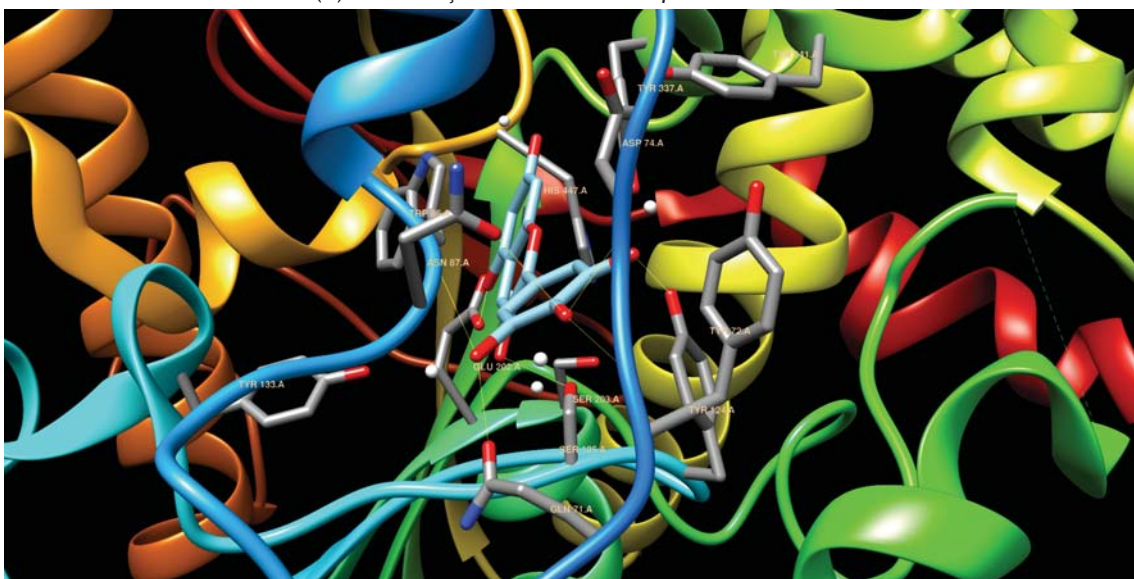
Composto	Número de Conformação	Energia de Ligação kcal mol <sup>-1</sup>	Ki
Cianidina	1	-9,37	135,79 nM
	2	-9,33	144,45 nM
Delfinidina	1	-9,27	159,49 nM
	2	-9,15	195,77 nM
Peonidina	1	-9,00	254,50 nM
	2	-8,79	257,49 nM
Rosinidina	1	-8,86	319,33 nM
	2	-8,63	474,08 nM
Leucocianidina	1	-8,55	544,45 nM
	2	-8,48	604,95 nM
Leucodelfinidina	1	-8,78	368,05 nM
	2	-8,77	369,96 nM
Luteolina	1	-9,09	218,34 nM
	2	-9,05	233,34 nM
Tricetina	1	-9,56	97,54 nM
	2	-9,46	116,15 nM
Chrysoeriol	1	-8,82	339,82 nM
	2	-8,78	368,42 nM
Velutina	1	-8,65	453,13 nM
	2	-8,65	458,00 nM
Aromadendrina	1	-8,44	652,34 nM
	2	-8,38	717,64 nM
Taxifolina	1	-9,17	190,11 nM
	2	-8,64	460,91 nM
Quercetina	1	-9,18	186,17 nM
	2	-8,88	310,59 nM
Miricetina	1	-9,40	128,25 nM
	2	-9,31	149,61 nM
Isorhamnetina	1	-9,11	210,43 nM
	2	-8,66	448,96 nM
Rhamnazina	1	-9,13	203,51 nM
	2	-8,72	408,86 nM
Catequina	1	-9,44	119,54 nM
	2	-9,41	126,07 nM
Epicatequina	1	-9,39	131,79 nM
	2	-9,31	150,08 nM
Luteoforol	1	-8,88	309,13 nM
	2	-8,80	352,70 nM
Apiforol	1	-8,68	436,84 nM
	2	-8,64	465,89 nM
Daidzeína	1	-8,16	1,04 µM
	2	-8,13	1,09 µM
Genisteína	1	-8,06	1,24 µM
	2	-8,05	1,26 µM
Neostigmina	1	-7,91	1,59 µM
	2	-7,91	1,59 µM



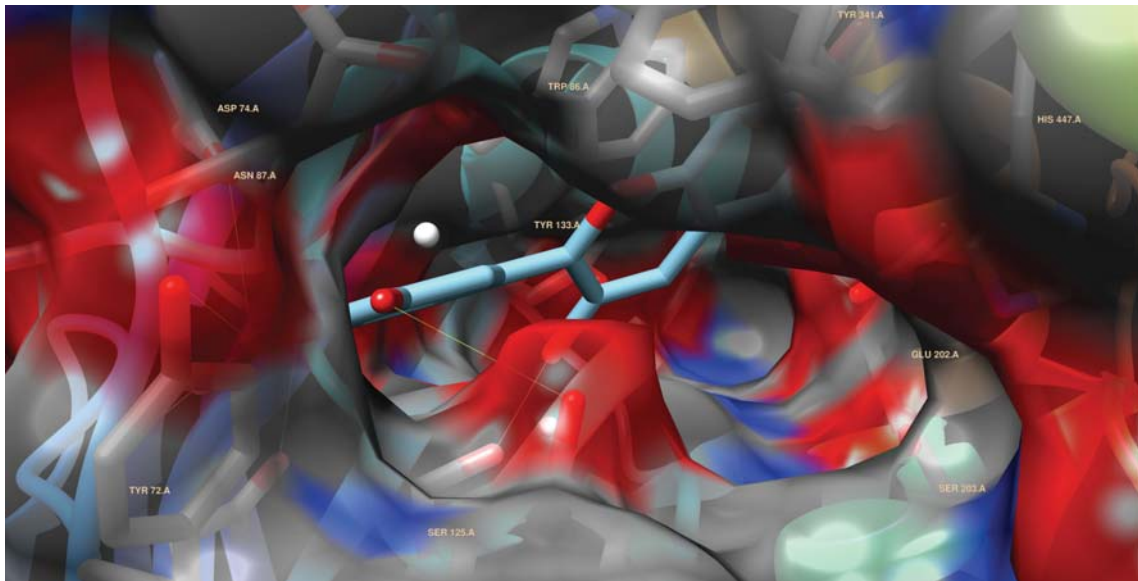
(a) Visualização das ligações AChE–Cianidina



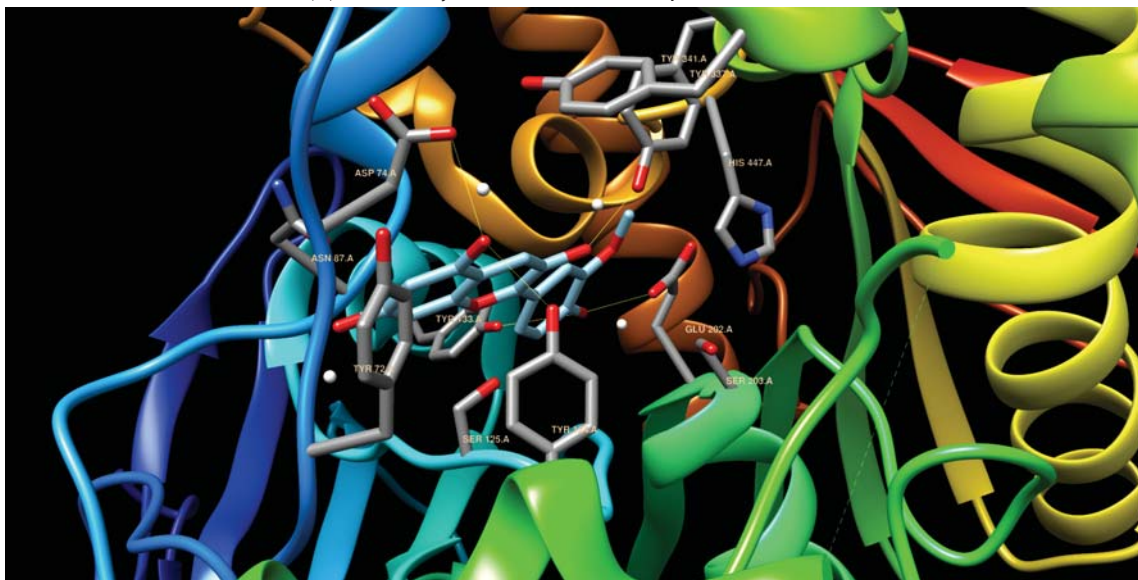
(b) Visualização da Cianidina no *pocket* da AChE



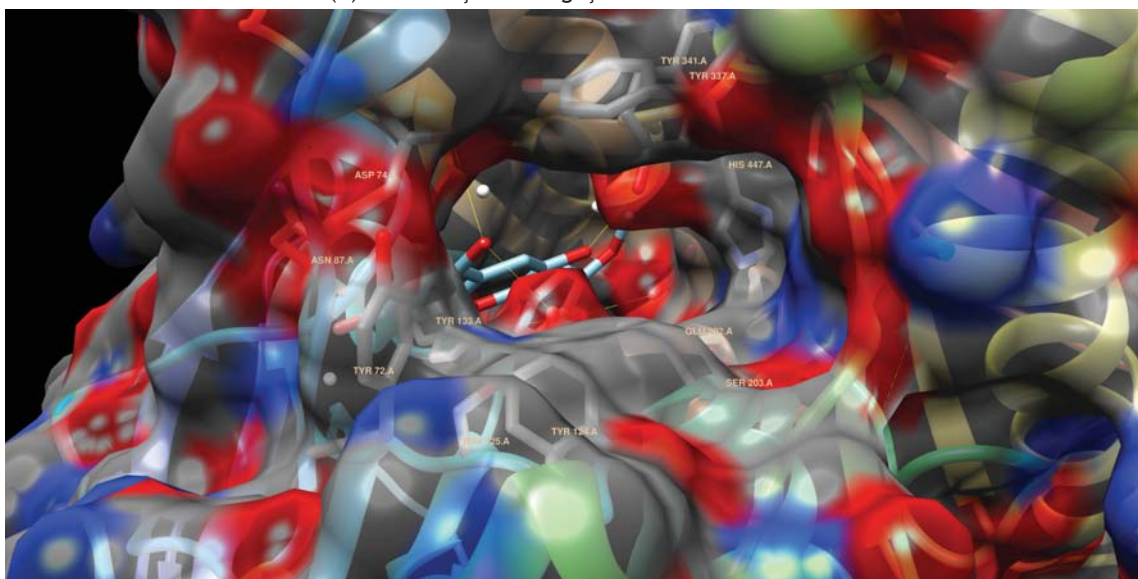
(c) Visualização das ligações AChE–Delfinidina



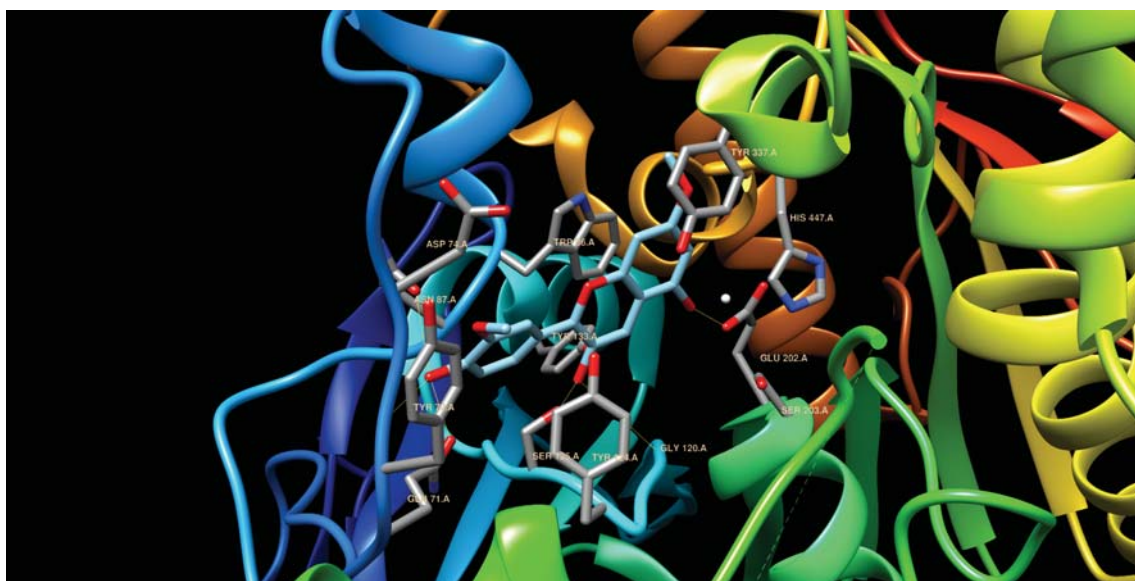
(d) Visualização da Delfinidina no *pocket* da AChE



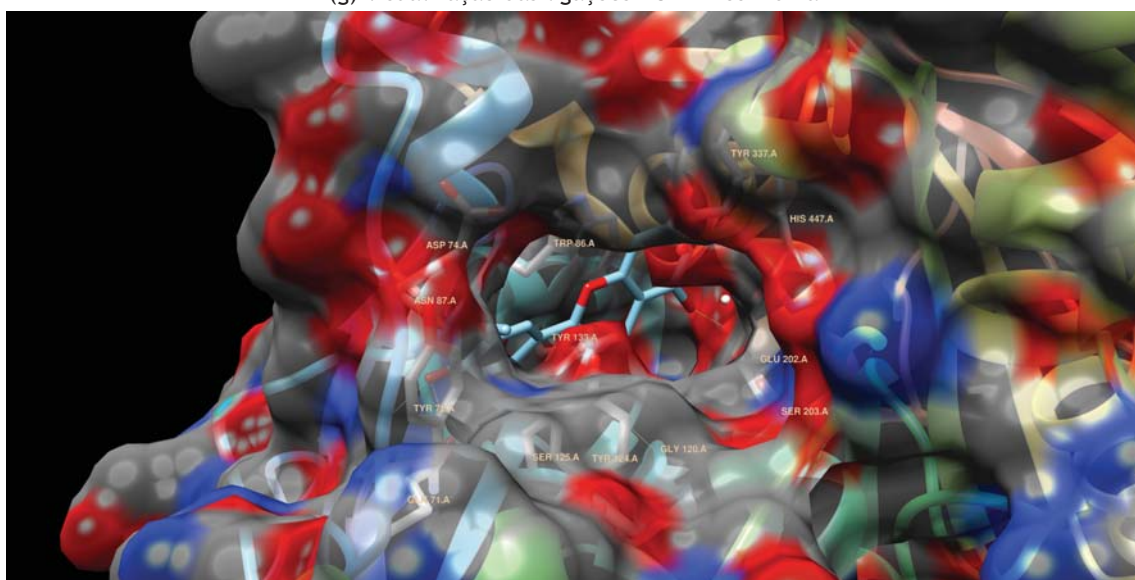
(e) Visualização das ligações AChE–Peonidina



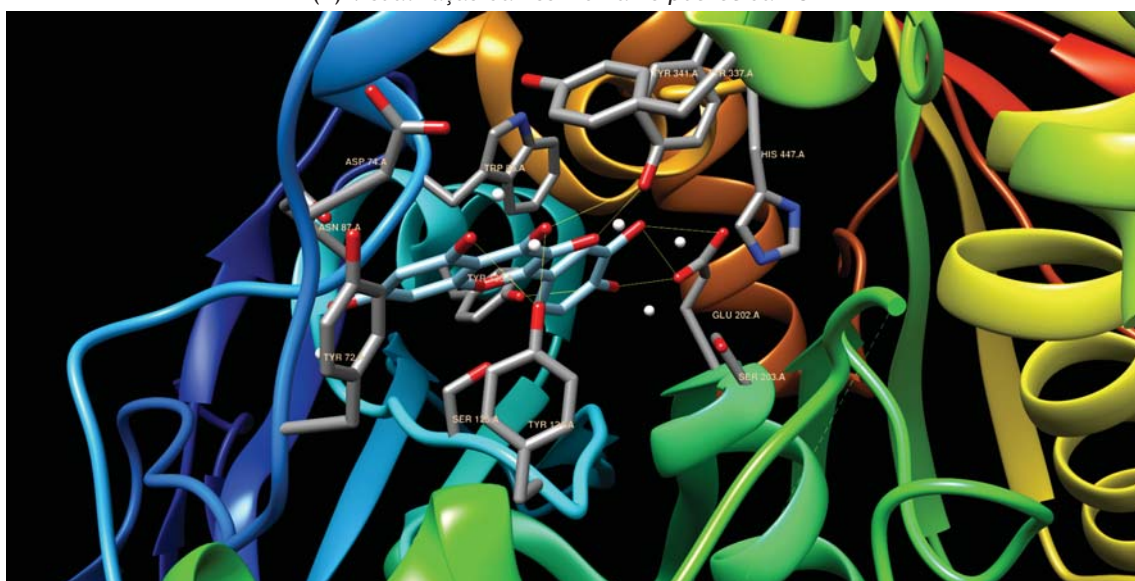
(f) Visualização da Peonidina no *pocket* da AChE



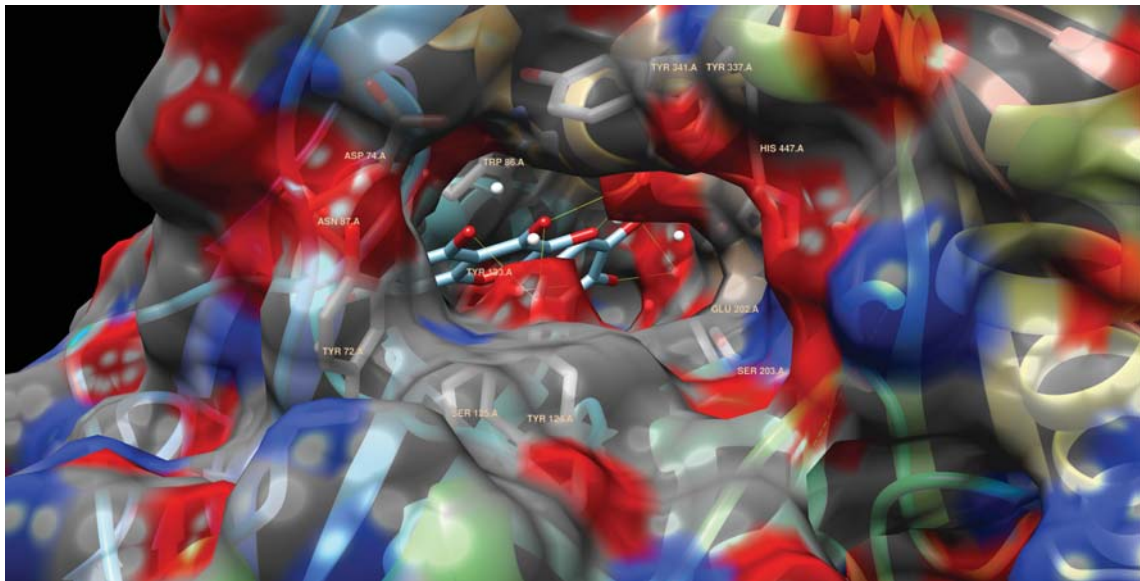
(g) Visualização das ligações AChE–Rosinidina



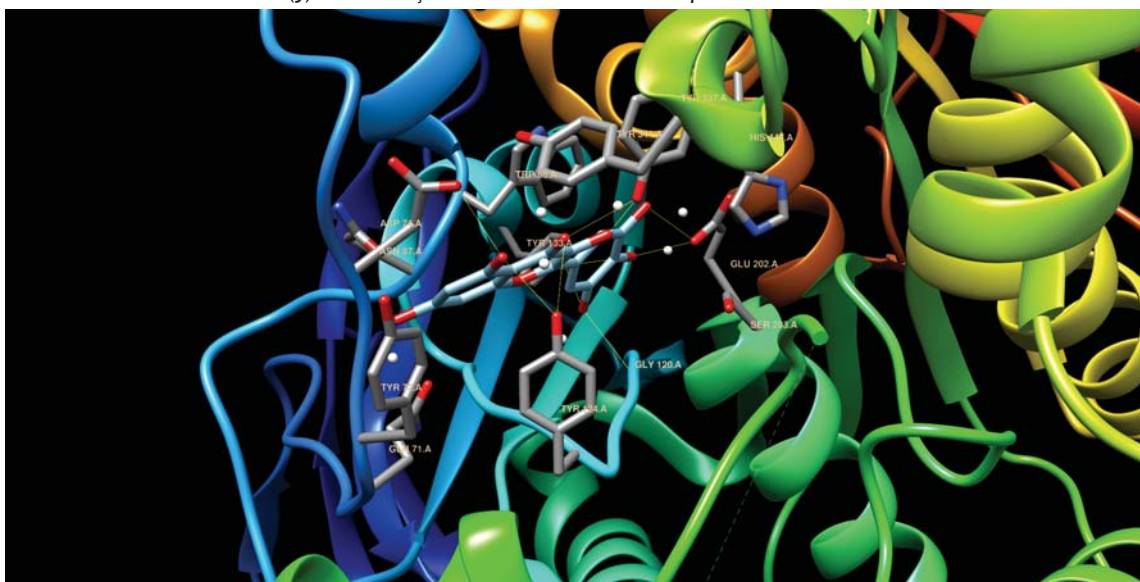
(h) Visualização da Rosinidina no *pocket* da AChE



(i) Visualização das ligações AChE–Leucocianidina



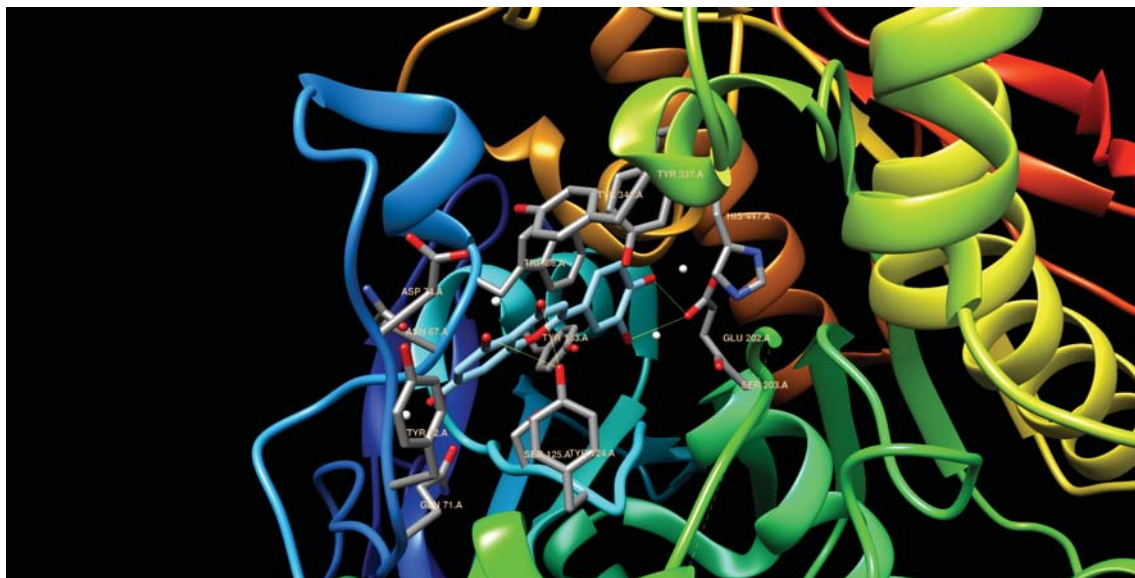
(j) Visualização da Leucocianidina no *pocket* da AChE



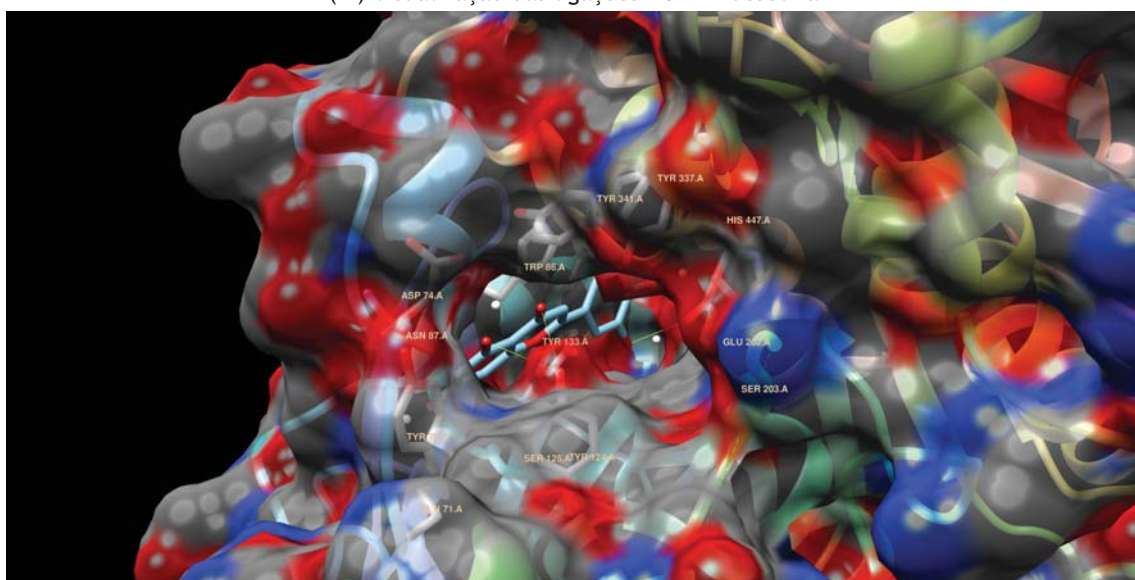
(k) Visualização das ligações AChE–Leucodelphinidina



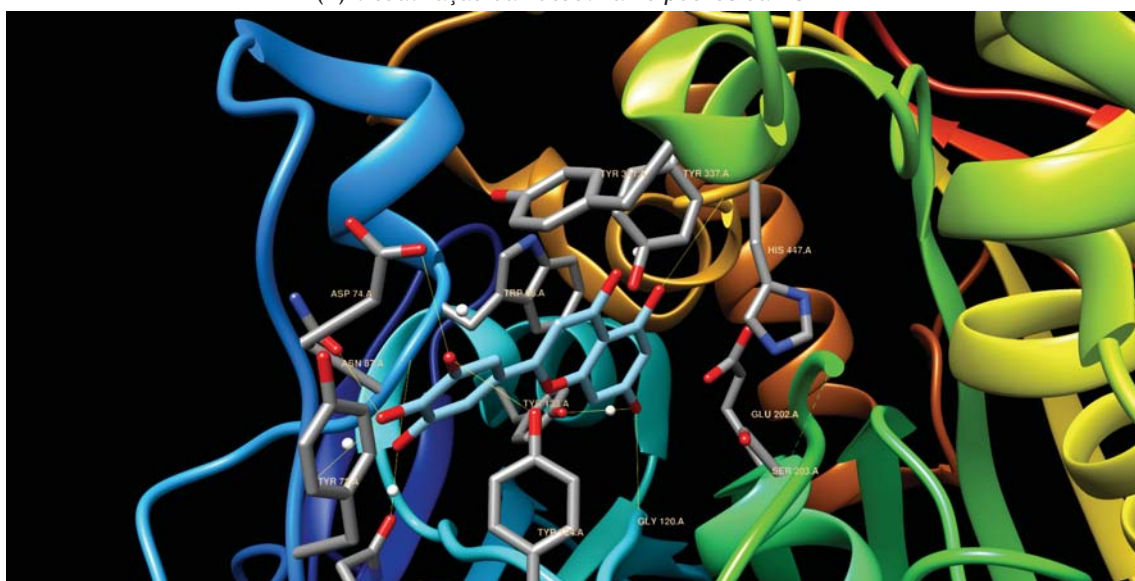
(l) Visualização da Leucodelphinidina no *pocket* da AChE



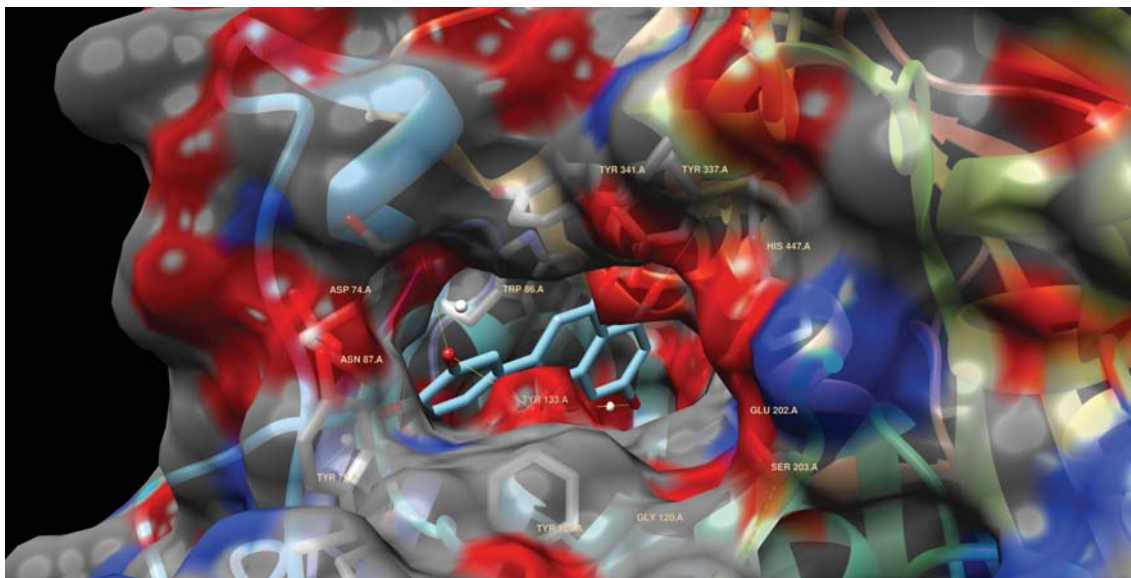
(m) Visualização das ligações AChE–Luteolina



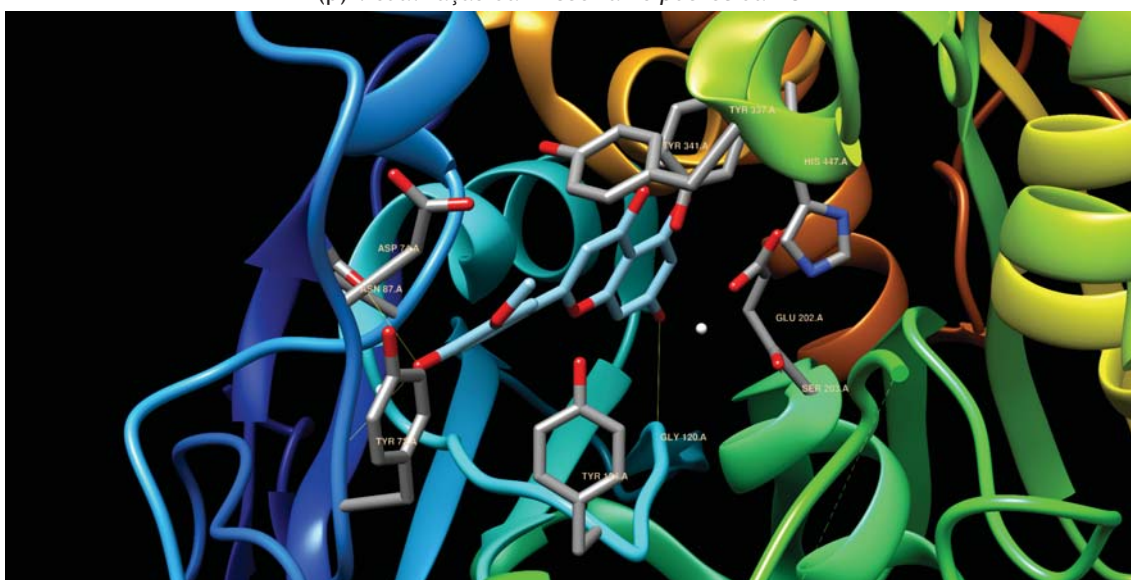
(n) Visualização da Luteolina no *pocket* da AChE



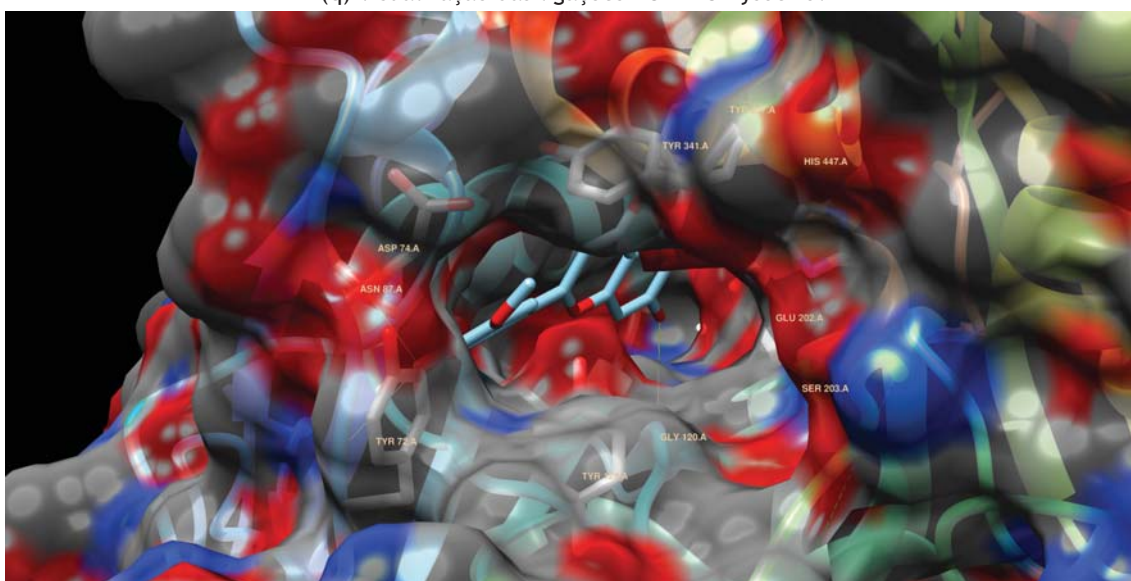
(o) Visualização das ligações AChE–Tricetina



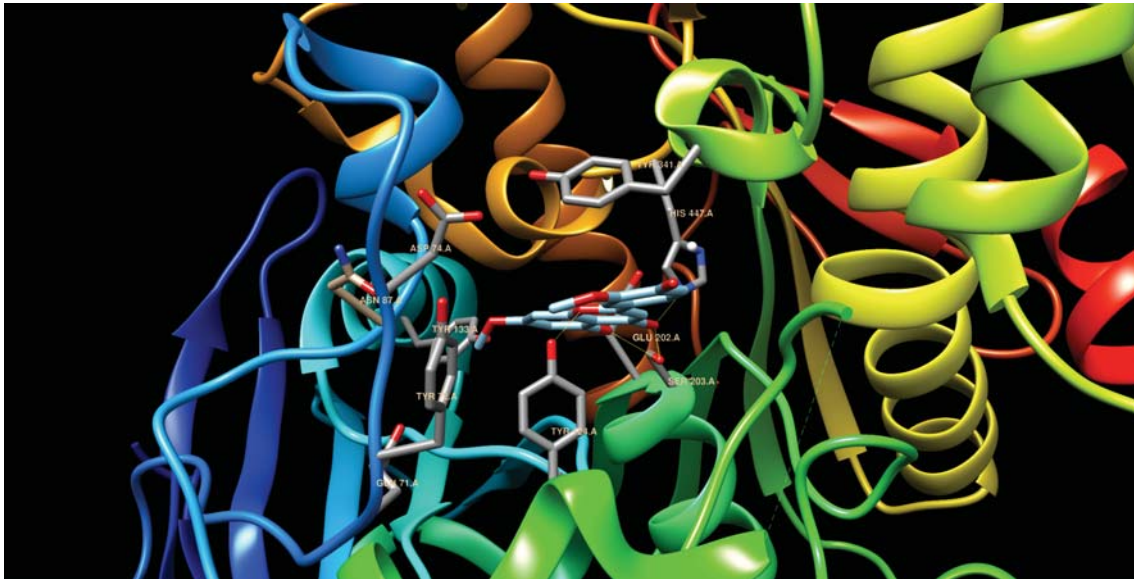
(p) Visualização da Tricetina no *pocket* da AChE



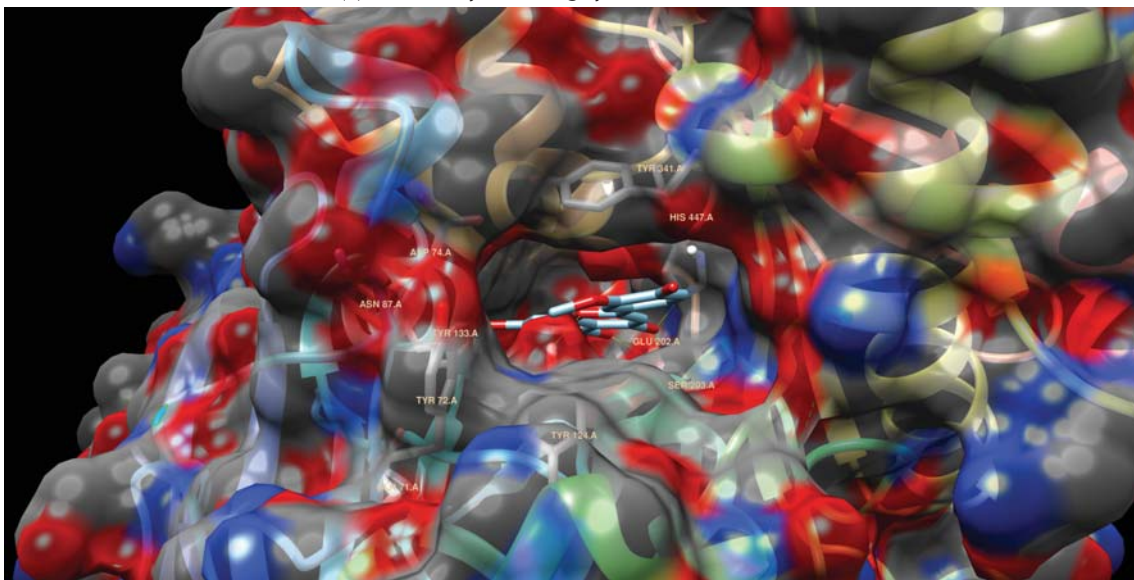
(q) Visualização das ligações AChE–Chrysoeriol



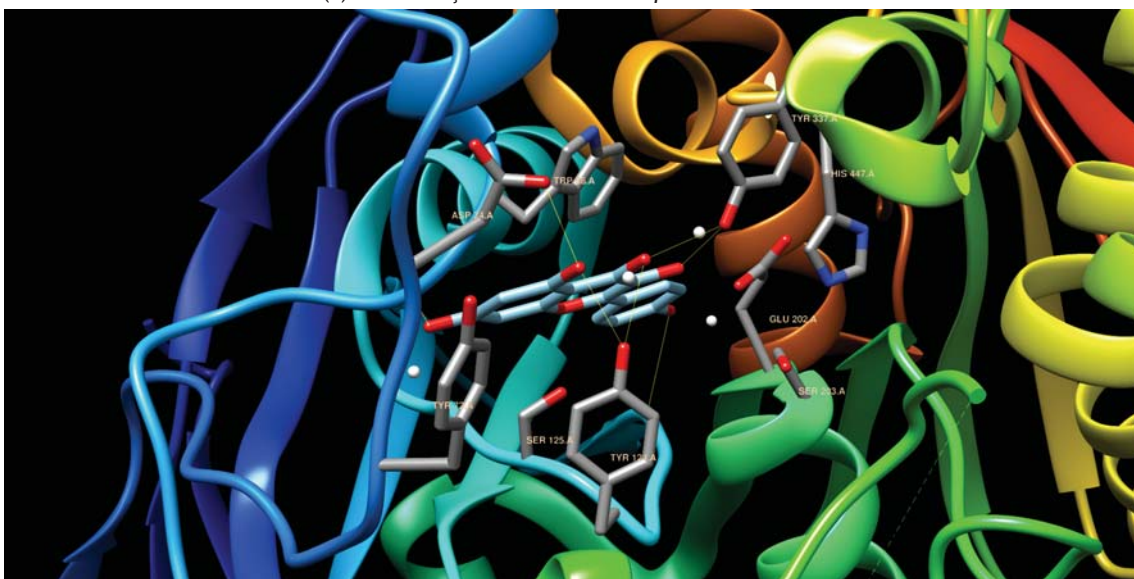
(r) Visualização da Chrysoeriol no *pocket* da AChE



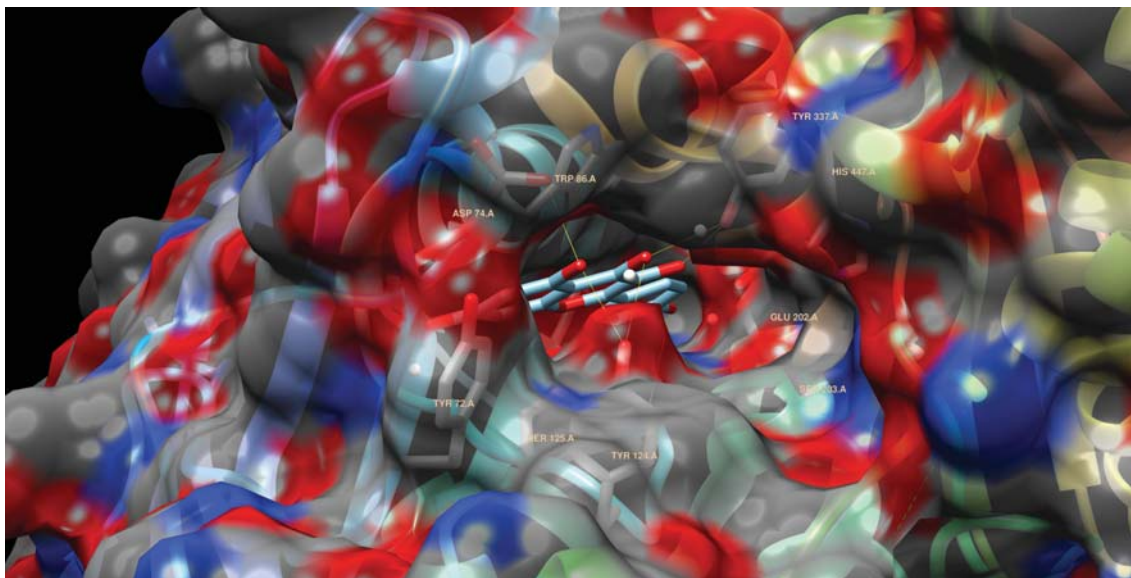
(s) Visualização das ligações AChE–Velutina



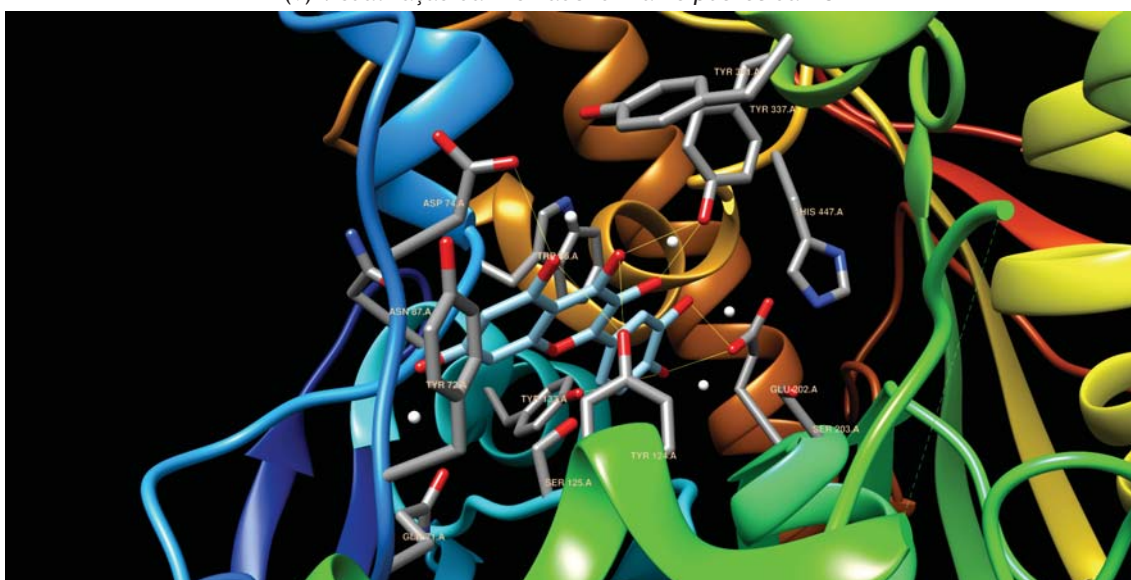
(t) Visualização da Velutina no *pocket* da AChE



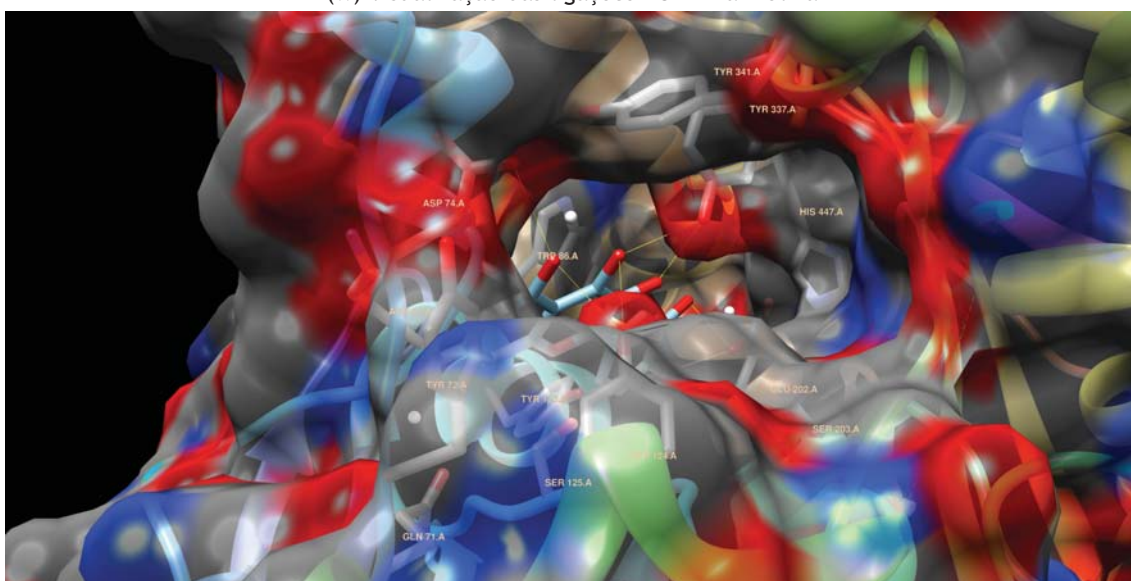
(u) Visualização das ligações AChE–Aromadendrina



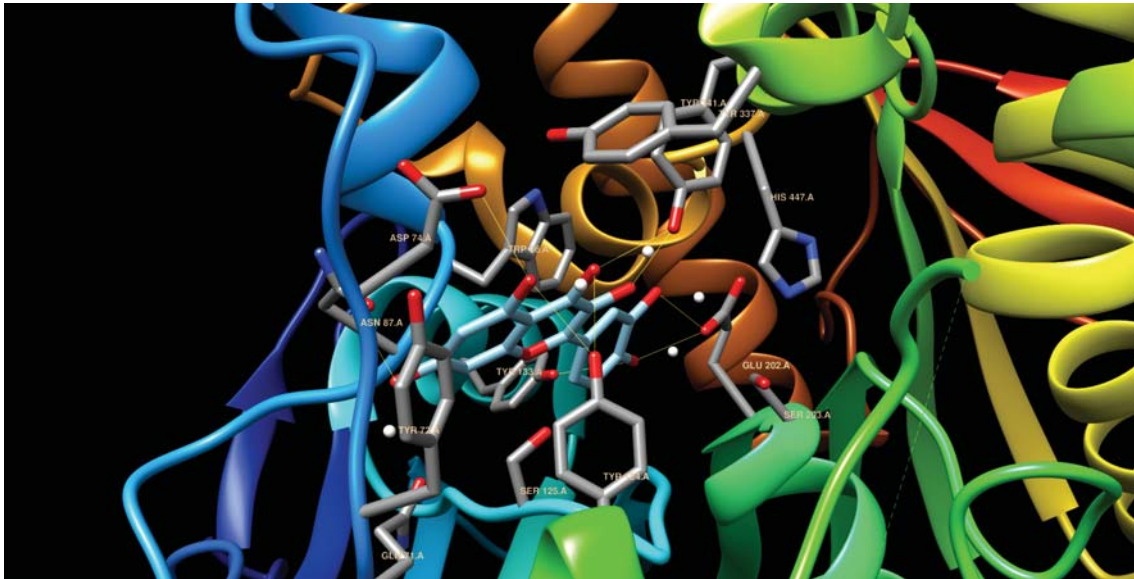
(v) Visualização da Aromadendrina no *pocket* da AChE



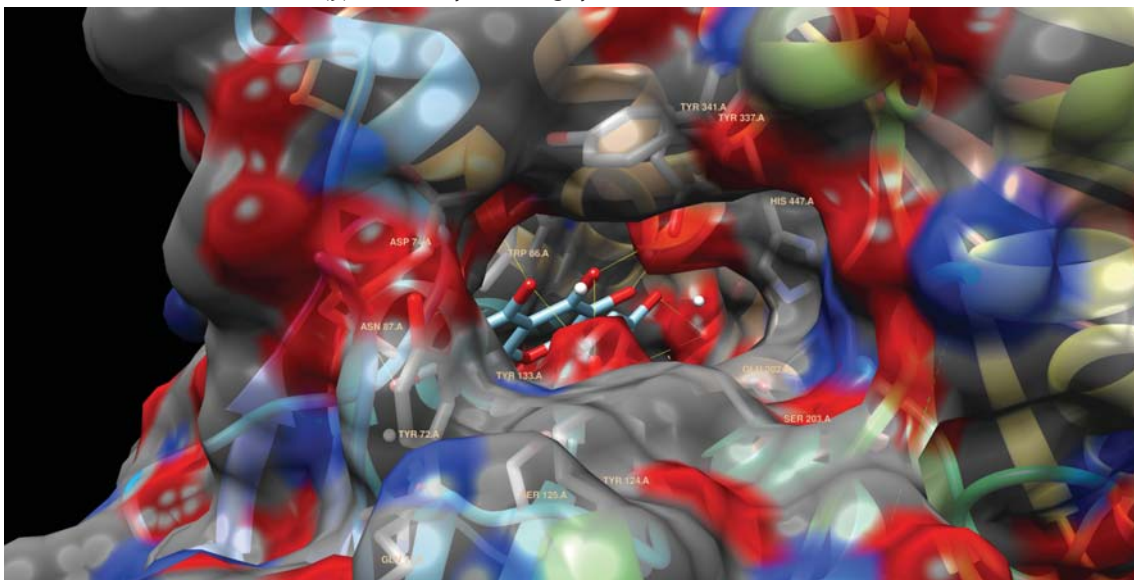
(w) Visualização das ligações AChE–Taxifolina



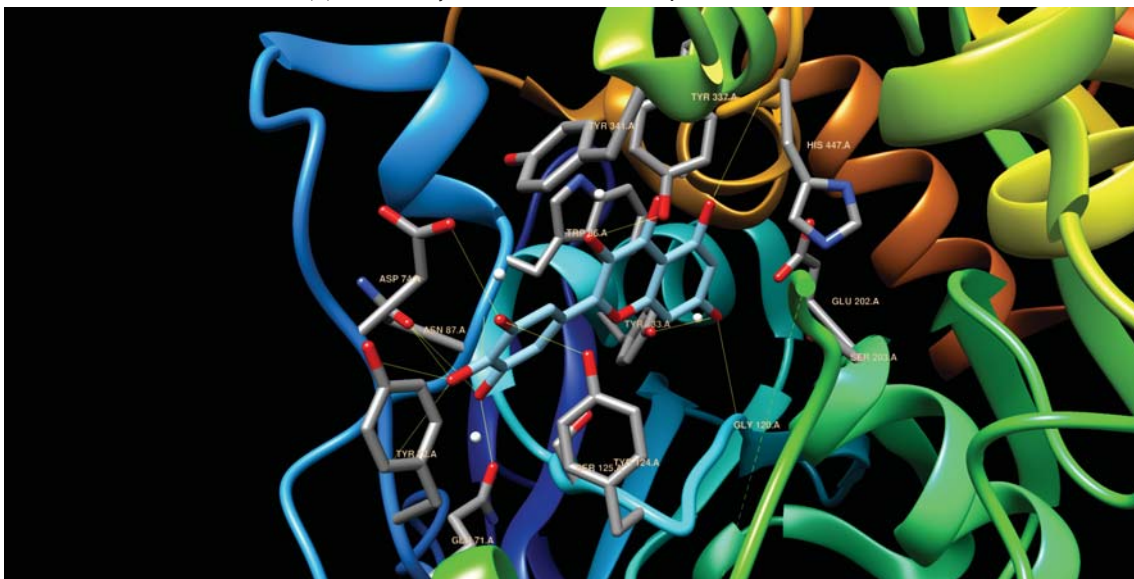
(x) Visualização da Taxifolina no *pocket* da AChE



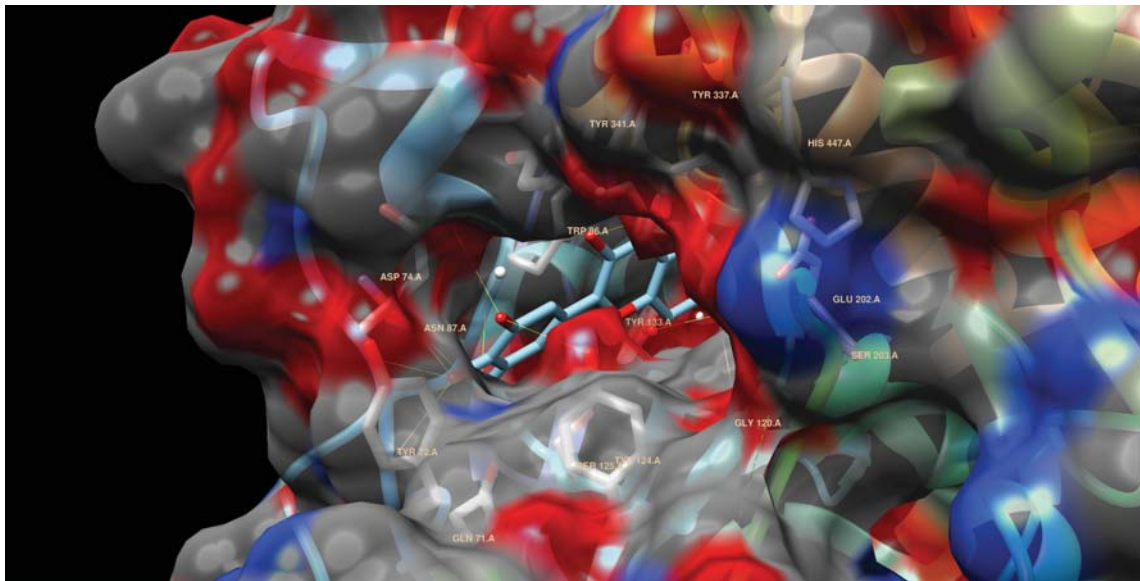
(y) Visualização das ligações AChE–Quercetina



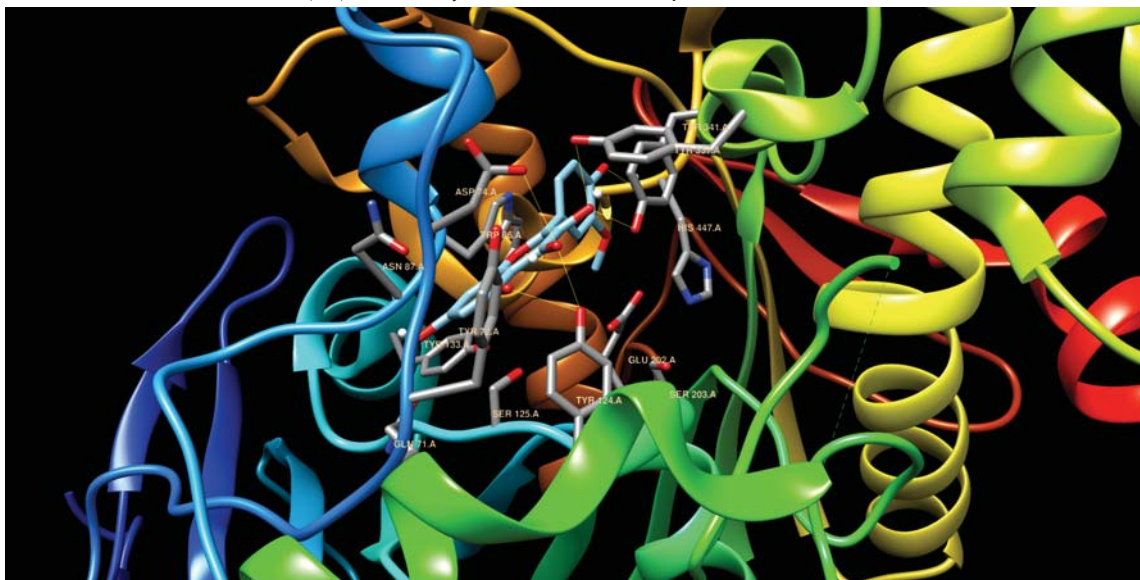
(z) Visualização da Quercetina no pocket da AChE



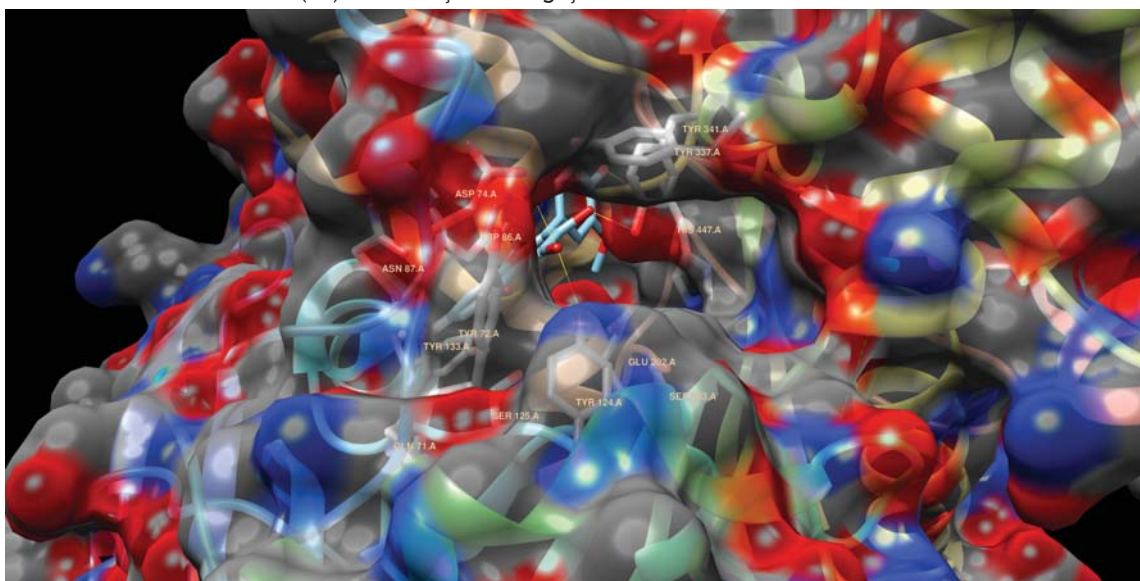
(aa) Visualização das ligações AChE–Miricetina



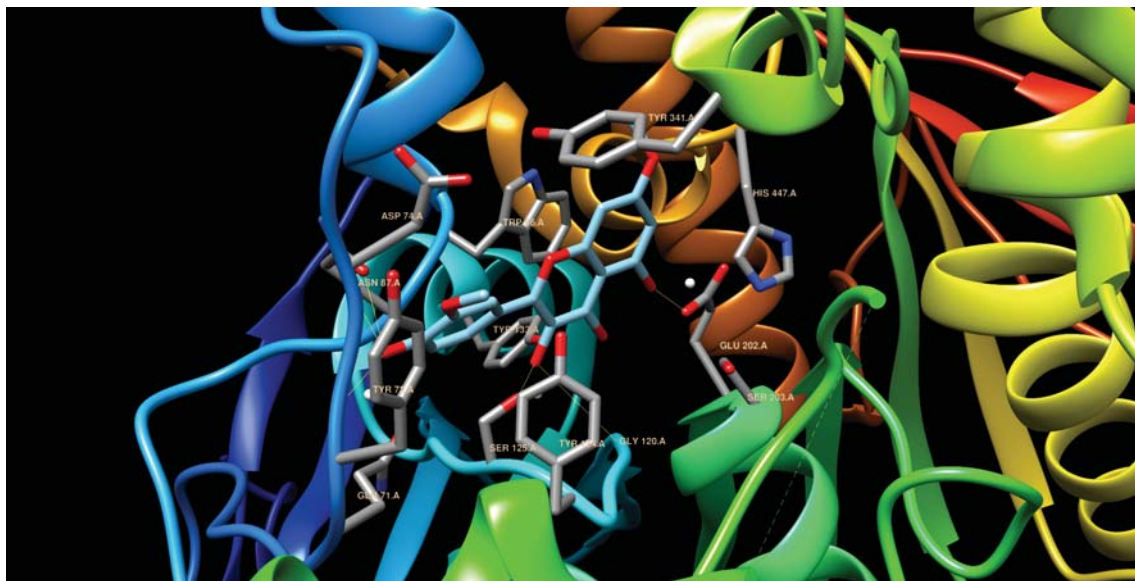
(ab) Visualização da Miricetina no *pocket* da AChE



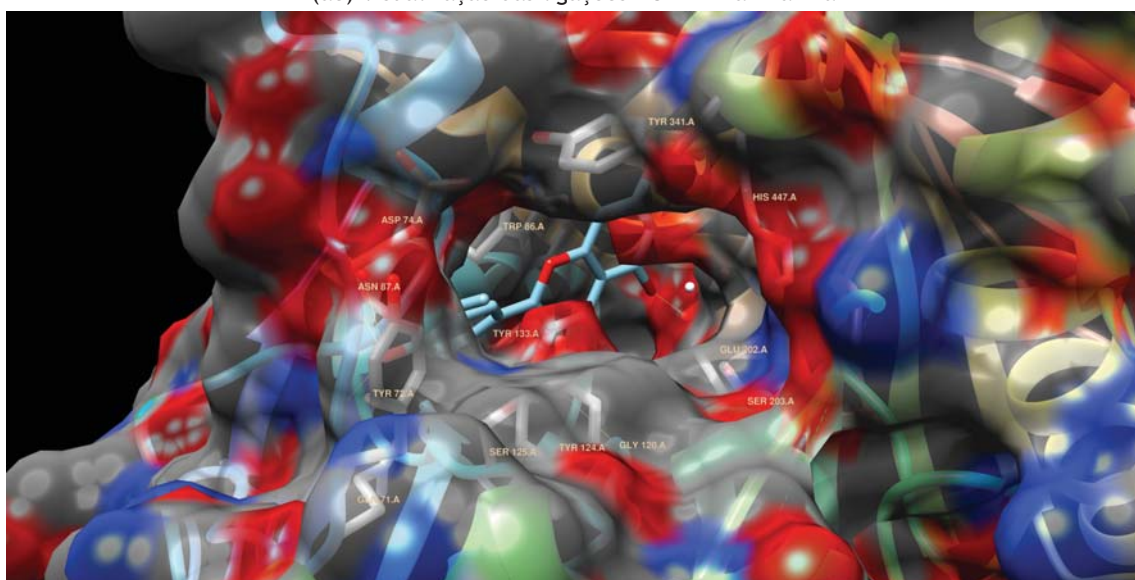
(ac) Visualização das ligações AChE–Isorhamnetina



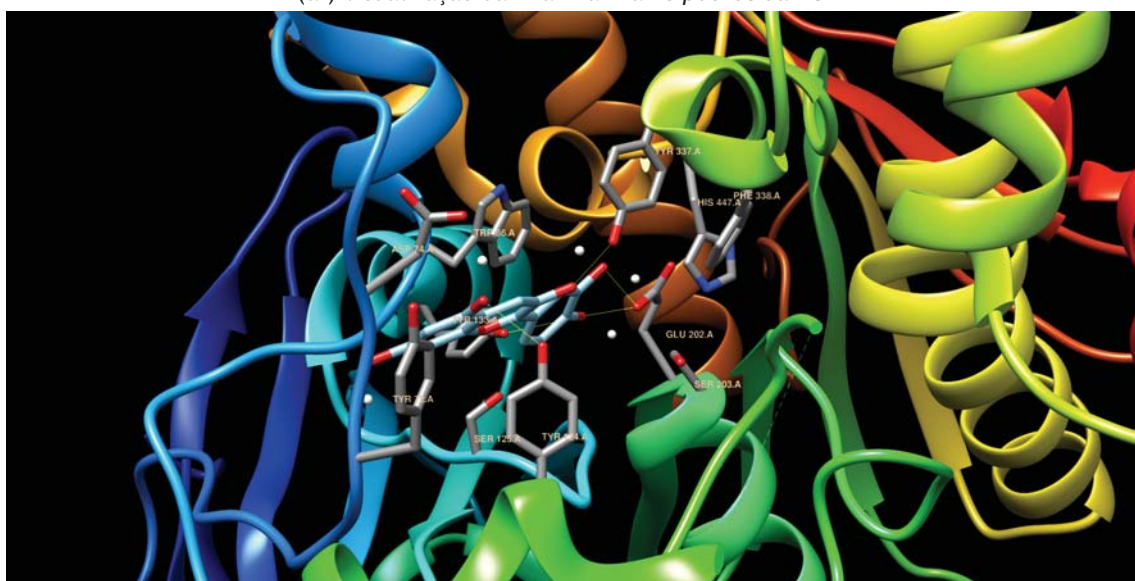
(ad) Visualização da Isorhamnetina no *pocket* da AChE



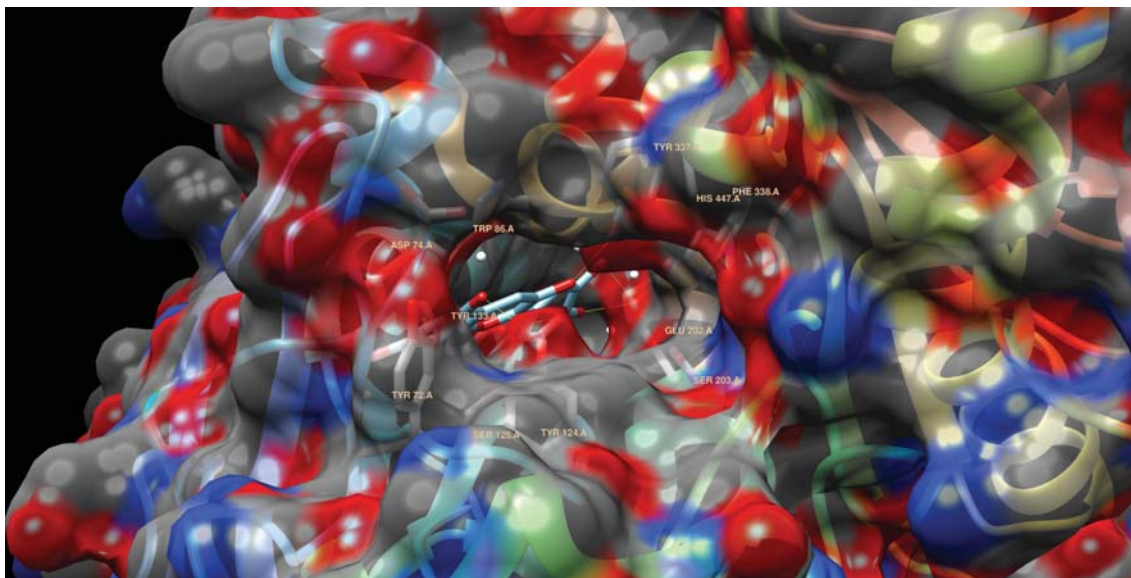
(ae) Visualização das ligações AChE–Rhamnazina



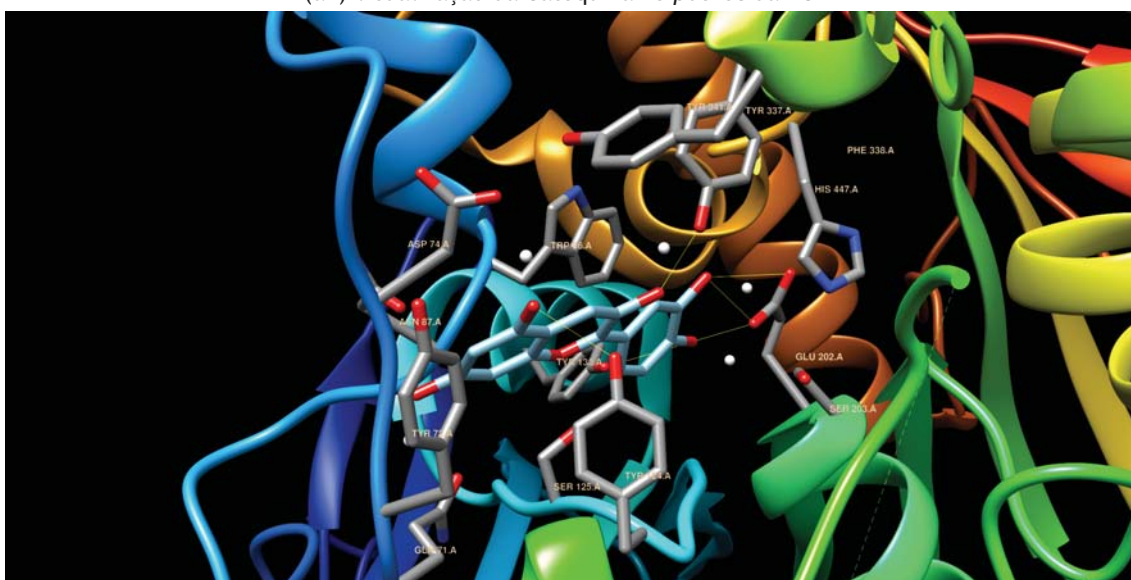
(af) Visualização da Rhamnazina no *pocket* da AChE



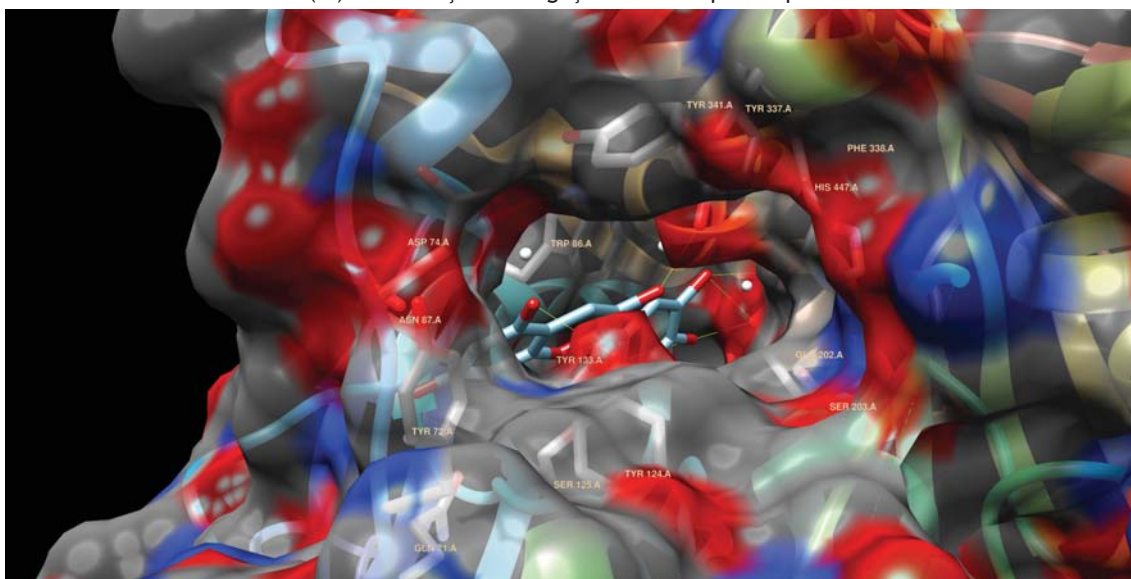
(ag) Visualização das ligações AChE–Catequina



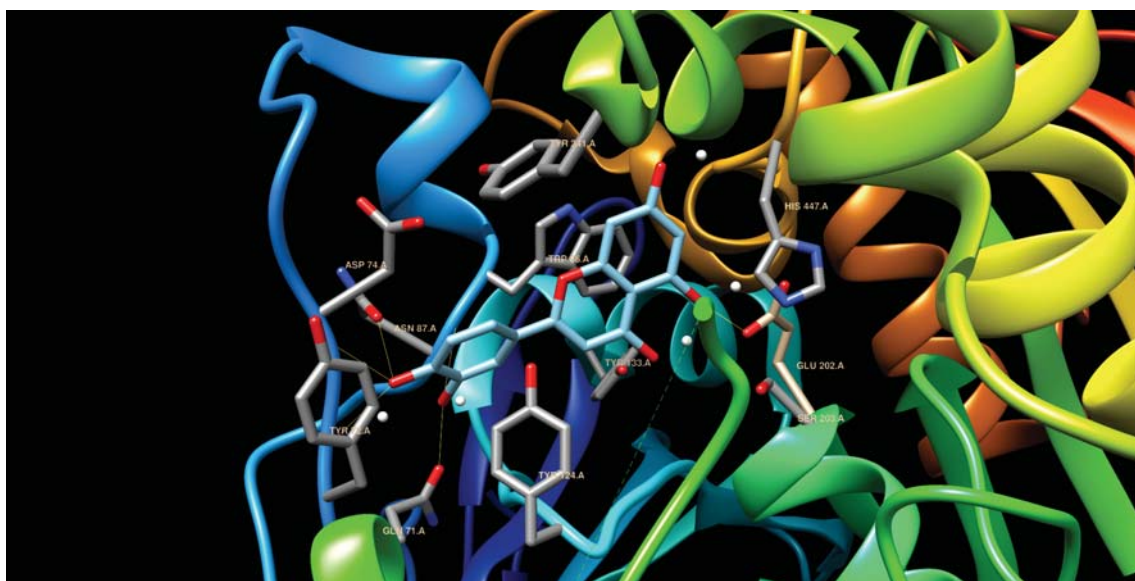
(ah) Visualização da Catequina no *pocket* da AChE



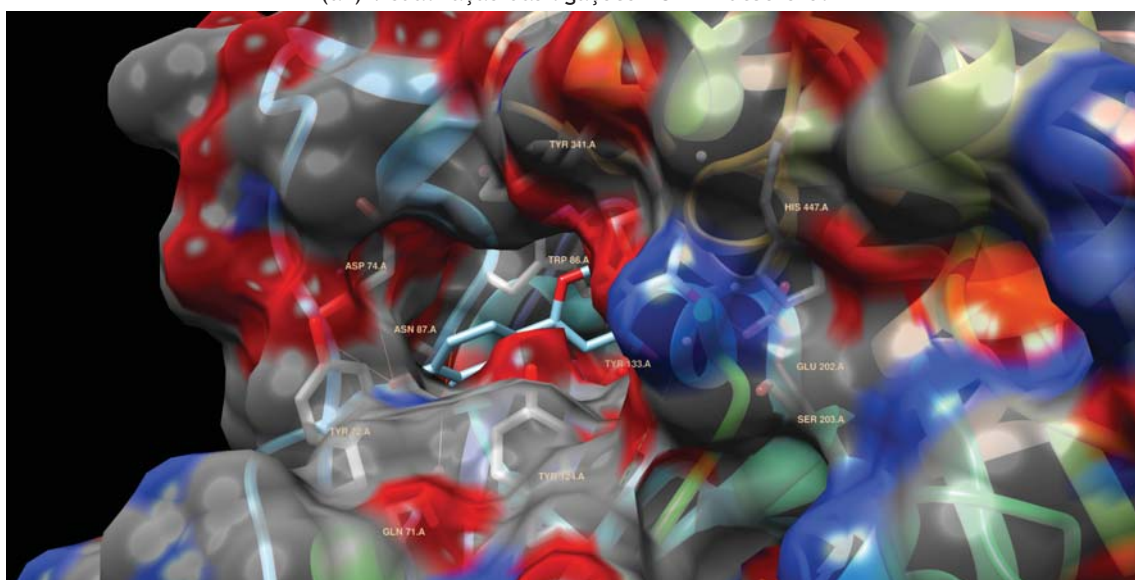
(ai) Visualização das ligações AChE–Epicatequina



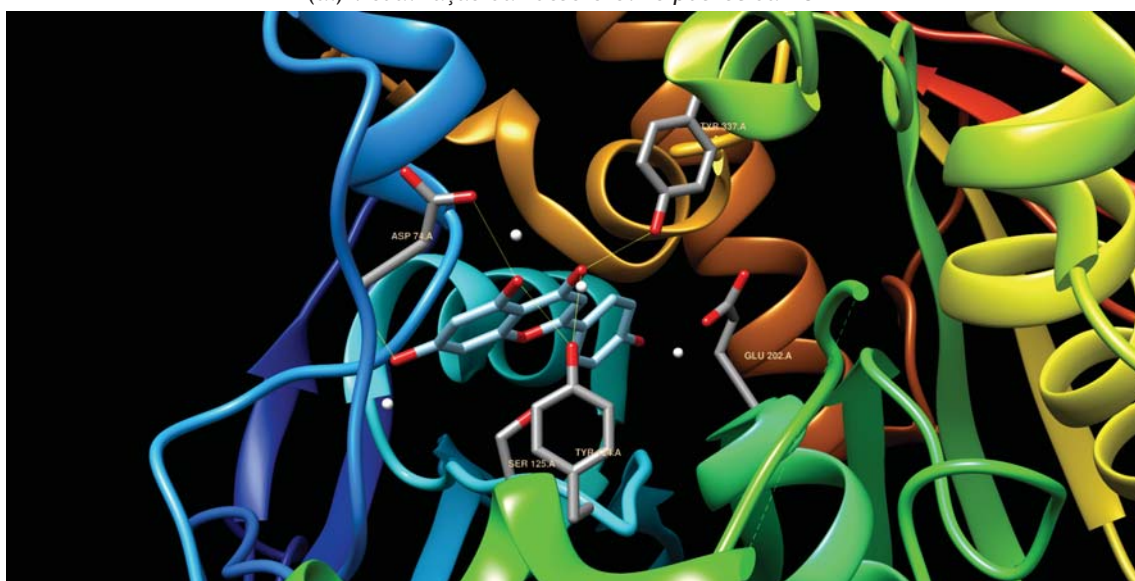
(aj) Visualização da Epicatequina no *pocket* da AChE



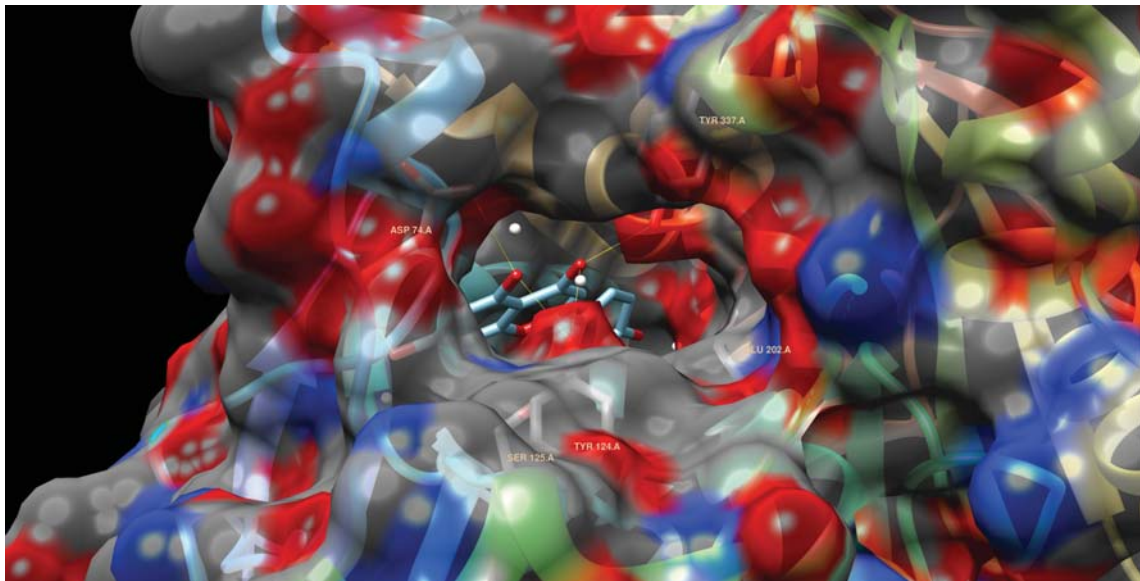
(ak) Visualização das ligações AChE–Luteoforol



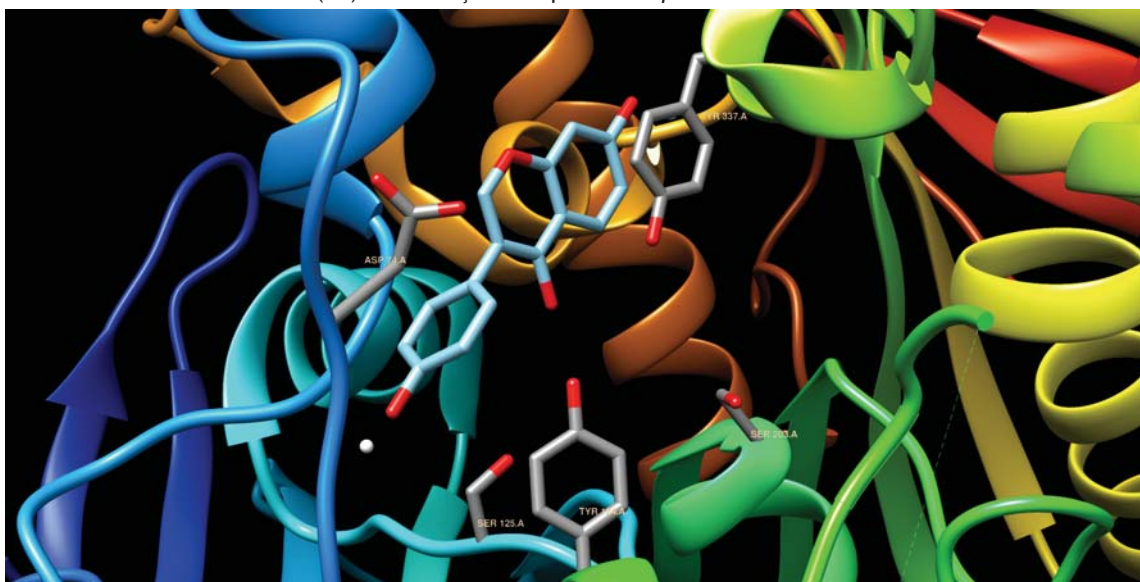
(al) Visualização da Luteoforol no *pocket* da AChE



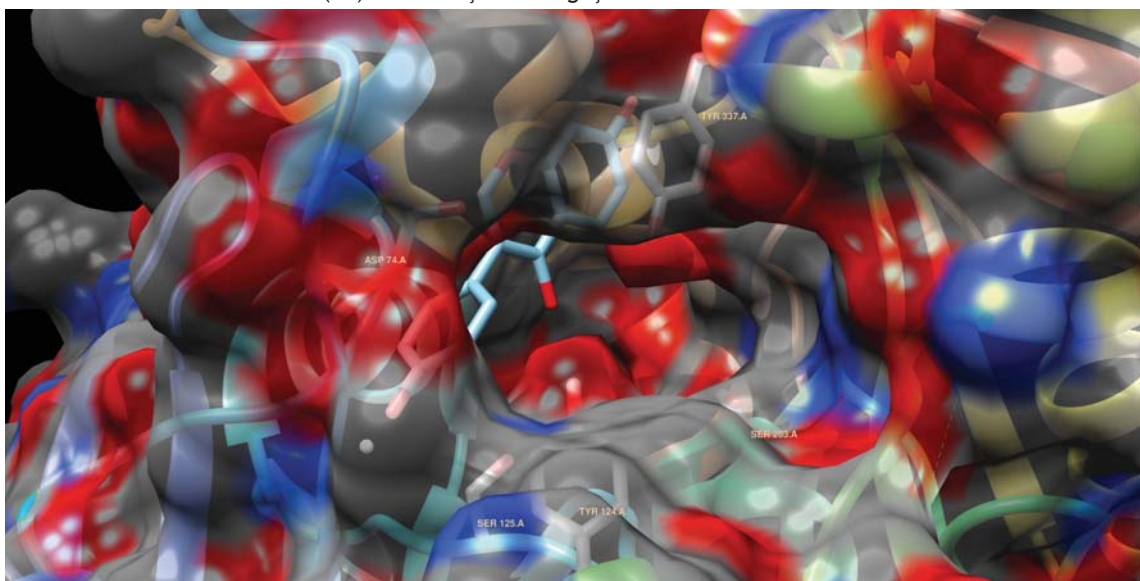
(am) Visualização das ligações AChE–Apiforol



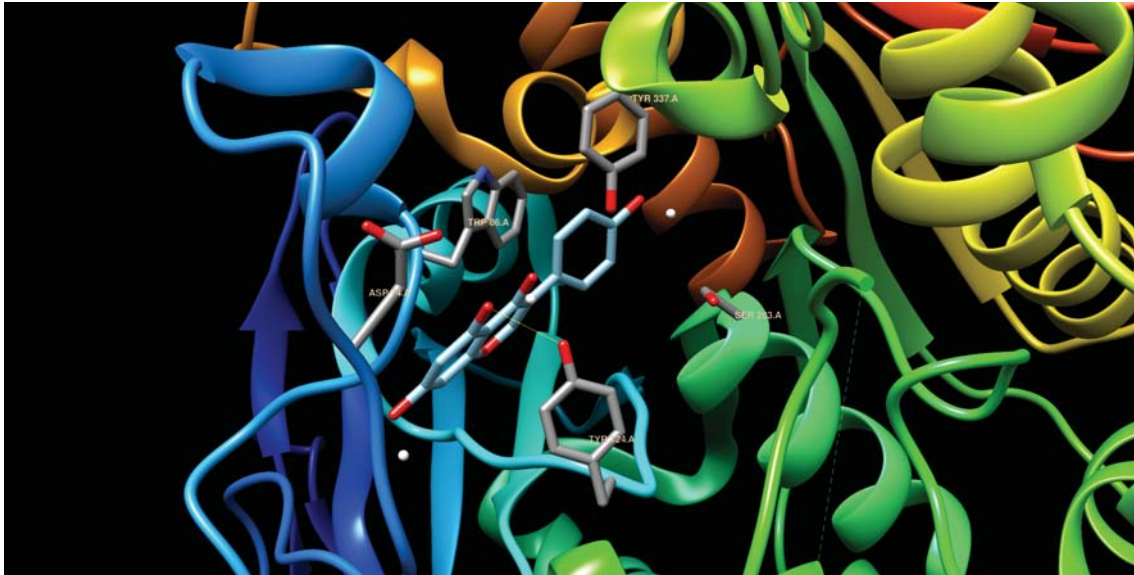
(an) Visualização da Apiforol no *pocket* da AChE



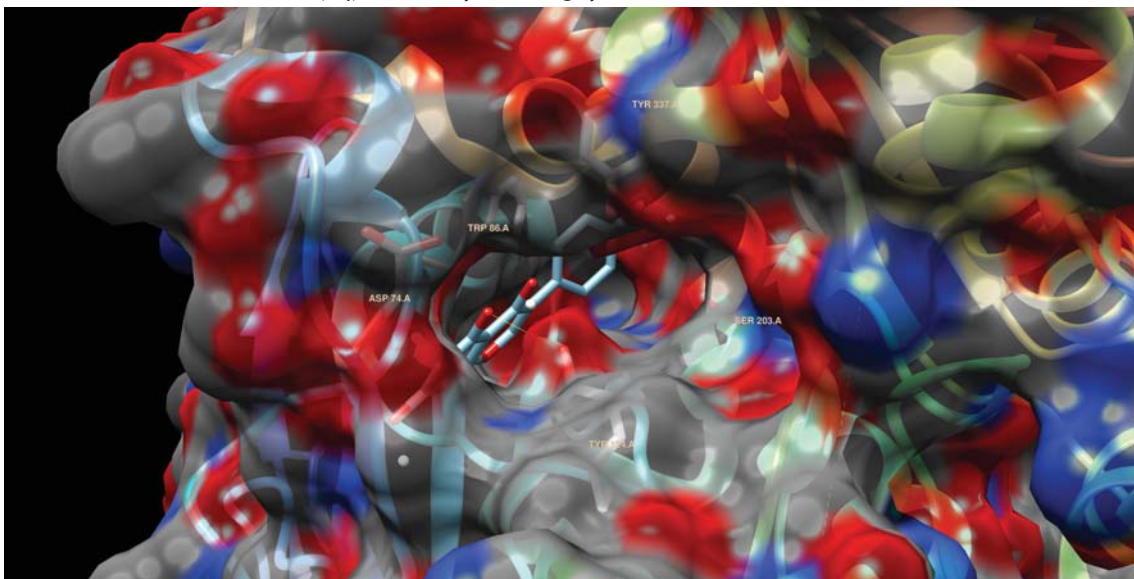
(ao) Visualização das ligações AChE–Daidzeína



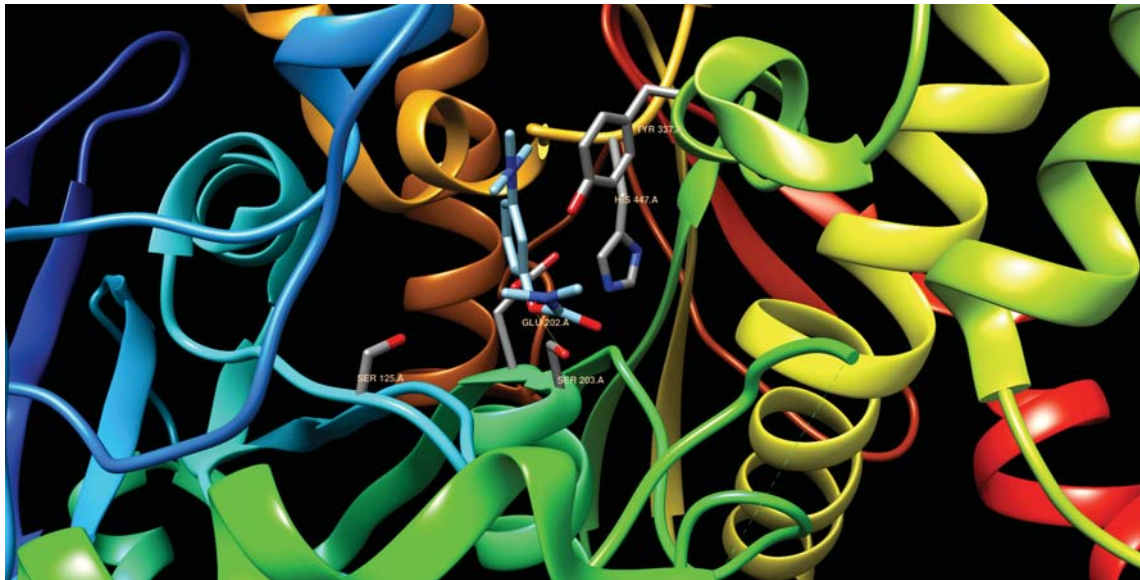
(ap) Visualização da Daidzeína no *pocket* da AChE



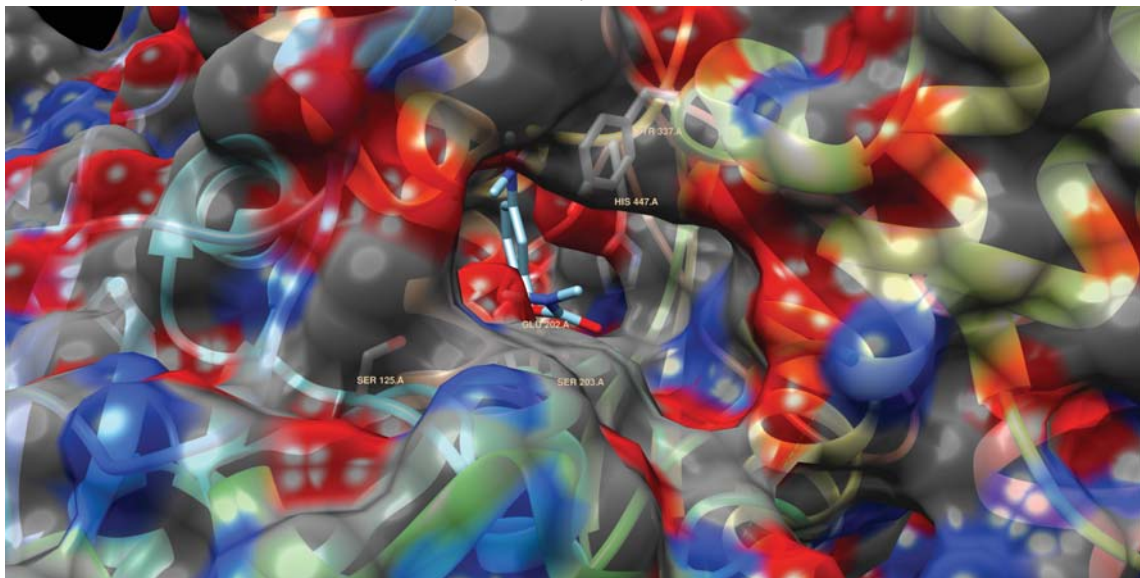
(aq) Visualização das ligações AChE–Genisteína



(ar) Visualização da Genisteína no *pocket* da AChE



(as) Visualização das ligações AChE–Neostigmina



(at) Visualização da Neostigmina no *pocket* da AChE

Figura 3.2: Visualização 3D das Interações dos Compostos com a AChE.



# Capítulo 4

## Discussão

### 4.1 Zonas de Interação

Como é possível visualizar na Figura 3.2, os compostos fenólicos têm uma particular tendência em ocupar o *subsíte* aniônico fazendo com que a ACh não consiga aproximar-se da tríade catalítica e sofrer assim a hidrólise que originaria a degradação da ACh. Estas interações passam por interações com os aminoácidos das regiões da periferia e do local de ligação da colina, existindo assim interação com os aminoácidos Asp-74, Tyr-72, Trp-86, Tyr-124, Tyr-133 e Tyr-337 (e.g. Figuras 3.2a, 3.2c, 3.2k, 3.2ai). Não obstante, existem compostos com interações que resultam um bloqueio mais direto da AChE, através de interações com a Glu-202, His-447 e Ser-203 (e.g. Figuras 3.2o,3.2s,3.2aa). Desta forma, os compostos fenólicos conseguem inibir a ação da AChE e garantir uma quantidade elevada de ACh nas fendas sinápticas.

Esta inibição deve-se principalmente à formação de pontes de hidrogénio entre os compostos fenólicos e aos aminoácidos presentes nessa zona (e.g. Trp-86, Tyr-133). A existência de anéis de benzeno na estrutura dos compostos fenólicos pode ser um fator adicional às interações destes compostos com os resíduos da zona visto que esta área possui um grau de lipofilia [39] e à possibilidade destes anéis interagirem com os resíduos que conferem a lipofilia.

É igualmente possível verificar a proximidade dos aminoácidos Gly-120, Gly-121 e Gly-122, estabelecendo interações com o Gly-120 (Figuras 3.2g, 3.2o, 3.2q), conseguindo-se interações com resíduos que são essenciais para a interação ligandos-enzima por ligações não covalentes [40].

### 4.2 Modificações do Anel C

Uma avaliação preliminar pode ser realizada aos compostos de grupos diferentes mas que sejam possuidores das mesmas substituições ao nível dos carbonos dos diversos anéis. Desta forma pode-se realizar a seguinte associação:

- Cianidina – Luteolina – Quercetina – Leucocianidina;
- Delfinidina – Tricetina – Miricetina – Leucodelfinidina;
- Peonidina – Chrysoeriol – Isorhamnetina;
- Rosinidina – Velutina – Rhamnazina.

Tendo em consideração os valores da energia de ligação, verificam-se valores menores i.e., maior estabilidade de ligação para os membros do grupo dos flavonóis (Isorhamnetina e Rhamnazina) com a exceção da Quercetina e da Miricetina que possuem um homólogo com maior estabilidade de grupos diferentes – Cianidina e Tricetina, respetivamente. Imediatamente a seguir

apresentam-se os membros do grupo das antocianidinas (Cianidina, Peonidina e Rosinidina) com a exceção da Delfinidina que possui outros homólogos com ligações mais estáveis. Seguidamente aparecem os membros do grupo das flavonas (Luteolina, Chrysoeriol, Velutina) com valores mais elevados que os grupos anteriores com a exceção da Tricetina. Por fim aparecem os membros do grupo das leucoantocianidinas (Leucocianidina e Leucodelfinidina) com os valores mais elevados de todos os compostos em avaliação neste âmbito.

Os valores destas combinações revelam que existem características importantes no anel C que podem potenciar as interações com os resíduos do recetor. Neste sentido são identificados os seguintes pontos:

1. Presença de um grupo carbonilo no C4 do anel C que poderá conferir a vantagem dos flavonóis em relação às antocianidinas;
2. Presença de um grupo hidroxilo em C3 poderá conferir a vantagem das antocianidinas em relação às flavonas (interação com a Tyr-337 exemplificado nas Figuras 3.2a e 3.2e);
3. Presença de um sistema de ressonância no anel C que permitirá ao oxigénio de C4 e ao O1 estabelecer ligações com os resíduos do recetor, poderá conferir a vantagem das flavonas em relação às leucoantocianidinas.

A presença dos pontos anteriores não constitui uma obrigatoriedade para ligações muito estáveis como demonstrado pelas isoflavonas (Daidzeína e Genisteína). Nestes compostos detetam-se ligações mais instáveis em comparação com os compostos anteriores apesar destes possuírem dois dos pontos referidos anteriormente que poderiam conferir vantagem. Neste caso, a substituição do hidroxilo do C3 pelo anel B, sendo este removido do C2, poderá alterar a abordagem destes compostos ao centro ativo e diminuir as interações por pontes de hidrogénio aos aminoácidos dessa região (Figuras 3.2ao e 3.2aq), o que origina uma perda significativa de ligações com o recetor.

As particularidades supramencionadas constituem o resultado da combinação das características do seu corpo central e das alterações existentes no anel A e B originando interações que justificam ligações com um carácter estável.

### 4.3 Modificações dos grupos radicais

Considerando os compostos já mencionados consegue-se detetar que modificações dos grupos hidroxilos podem alterar com alguma magnitude as interações entre os ligandos e o recetor. Numa primeira fase, as modificações dos grupos hidroxilos do C7 e do C3' por grupos metoxilo causa uma diminuição da estabilidade das ligações com os resíduos do recetor através das alterações que estas modificações causam ao átomo de oxigénio dessas mesmas substituições ou devido ao volume que estas modificações trazem aos compostos.

Outras modificações com relevância de serem referidas são as existências ou eliminações de grupos hidroxilos nos carbonos 3', 4' e 5' do anel B. A existência de grupos hidroxilos em todos estes carbonos poderá ser uma justificação para as ligações altamente estáveis da Tricetina e

#### 4.4 Fontes dos Compostos e Considerações

da Miricetina, já que a presença destas substituições resulta num maior número de pontes de hidrogénio com os aminoácidos Gln–71, Tyr–72, Asp–74, Asn–87 e Tyr–124 (Figuras 3.2o e 3.2aa). Este múltiplos hidroxilos permitem a realização de um maior número de interações com os resíduos do recetor, permitindo as ligações estáveis.

Apesar da existência dos hidroxilos nos 3 carbonos do anel B referidos permitir uma estabilidade forte nas ligações ao recetor, a existência de um grupo hidroxilo no C5' aparenta ser um fator adicional para a formação de ligações mais estáveis. Este fator é compreendido no grupo dos flavanonóis (interação com a Gly–120 no caso da Aromadendrina – Figura 3.2u – e com a Glu–202 no caso da Taxifolina – Figura 3.2w) e no grupo dos flavan-3-óis (interação com a Glu–202 no caso da Catequina e da Epicatequina – Figuras 3.2ag e 3.2ai). Ao analisar a estrutura dos flavanonóis consegue-se detetar um acréscimo na estabilidade da ligação pela adição de um grupo hidroxilo ao C5'. No caso dos flavan-3-óis, a existência do hidroxilo em C5' poderá ser a razão pela maior estabilidade que estes compostos aparentam. Para além desse fator, estes diastereoisómeros revelam que a posição do grupo hidroxilo do C3 (axial vs equatorial) pode ser relevante para as interações com o recetor.

Estes últimos compostos mostram que um sistema de ressonância no anel C não é um requisito para o estabelecimento de ligações estáveis com a AChE, porém mostram a importância da existência do hidroxilo em C3 e do anel B em C2, quando comparados com as isoflavonas e com os flavan-4-óis (Luteoforol e Apiforol). Neste último caso, os compostos apresentam valores de energia de ligação superiores a outros compostos como a Catequina sendo a principal alteração a mudança do hidroxilo de C3 para C4.

Com esta informação, pode-se tirar duas ideias importantes:

- A existência de um grupo hidroxilo em C3 favorece a ligação à AChE;
- O anel B deverá estar ligado ao C2 e possuir grupos hidroxilos, com relevância para a posição C5'.

Em suma, as diversas características revelam pistas sobre a estrutura otimizada para o desenvolvimento de futuros fármacos que tenham por base os compostos fenólicos.

#### 4.4 Fontes dos Compostos e Considerações

Os compostos com maiores valores de ligação – Tricetina, Catequina, Miricetina, Epicatequina e Cianidina – são compostos que se encontram com grande facilidade em produtos que são consumidos no quotidiano. A Tricetina é encontrada em extratos de partes do eucalipto ou produtos relacionados como o mel de flores de eucalipto [56], a Catequina e a Epicatequina encontram-se facilmente em infusões de chá verde [57,58] ou em peles e sementes de uvas [59], a Miricetina encontra-se em vinhos tintos ou vinhos produzidos a partir de outras bagas [60-62] e a Cianidina pode ser encontrada em diversos tipos de bagas como cerejas, mirtilos e framboesas [63-65].

Com a grande facilidade de se encontrarem estes produtos, é fácil cair na tentação de se fazer a

recomendação do consumo destes produtos com uma maior frequência para travar ou prevenir o aparecimento de AD. Porém, o consumo destes produtos pode não trazer as consequências desejadas e até originar imprevistos indesejáveis.

Um grande número de compostos fenólicos encontram-se integrados com açúcares que podem sofrer metabolização por parte da flora saprófita intestinal causando a libertação de uma porção dos compostos totais presentes ou a alteração da estrutura dos compostos [66]. Estes ficam assim disponíveis para serem absorvidos, porém a sua natureza química (e.g. hidrofília) pode comprometer este processo de absorção [67]. Outras complicações podem ocorrer como o facto que certos transportadores conseguem fazer com que os compostos sejam absorvidos mesmo que com os açúcares e outros grupos se encontrem ligados ao composto fenólico, levando a que estes transportadores fiquem impossibilitados de realizar o transporte de nutrientes essenciais ao organismo ou até de fármacos [66,67].

Dentro da corrente sanguínea, uma grande porção é metabolizada ao nível das células hepáticas através de processos metabólicos de fase I e II originando alterações estruturais (e.g. por glucoronidação, metilação ou sulfatação) que levam à perda da atividade destes compostos, sendo estes mais facilmente excretados. Estas vias metabólicas são partilhadas por diversas classes de moléculas, levando à metabolização seletiva destas, o que pode alterar perfis de biodisponibilidade de compostos fenólicos e de fármacos, permitindo assim fenómenos de sinergismo ou de antagonismo entre si [66,67]. A metabolização por processos de fase II pode levar a que os compostos fenólicos sofram um processo de circulação enterohepática pois a flora saprófita possui processos metabólicos que levam à libertação dos compostos, podendo estes serem reabsorvidos [67].

Este panorama revela-nos que o uso de compostos fenólicos no seu estado puro pode originar alterações a diversos níveis que podem causar consequências possivelmente nefastas, devendo o seu uso ser monitorizado e aumentar a necessidade de se desenvolverem fármacos que possam tirar partido das propriedades destes compostos e aperfeiçoar essas características numa entidade que seja mais facilmente monitorizada e com intervenções mais controladas.

### 4.5 Observações sobre estudos *in silico*

Estudos *in silico* são uma ferramenta muito importante para o futuro do desenvolvimento de fármacos pois permitem a determinação de parâmetros que anteriormente só eram conseguidos em ensaios *in vitro* e *in vivo* ao serem determinados parâmetros de toxicidade, inibição e energias de ligação que suportam as modificações às estruturas para que estas sejam otimizadas e assim se conseguirem desenvolver menos moléculas a nível laboratorial que seriam desperdiçadas, sendo assim produzidas a nível laboratorial apenas as moléculas que sejam capazes de produzir resultados mais próximos dos desejados.

Estas capacidades dos estudos *in silico* devem-se ao desenvolvimento de algoritmos que utilizam os poderes computacionais de computadores individuais ou de *clusters* para determinação das

#### 4.5 Observações sobre estudos *in silico*

diversas interações entre os diversos átomos dos ligandos e dos recetores e assim serem determinados os parâmetros necessários para se compreender o potencial de uma molécula. Neste âmbito, o desenvolvimento ou aperfeiçoamento de diversos algoritmos é uma questão essencial para se conseguirem resultados *in silico* cada vez mais idênticos aos determinados a nível laboratorial.

Recentes avanços têm tido em consideração esta dificuldade e têm usado GPU's (Unidades de Processamento Gráfico) para auxiliar nestes processos computacionais no sentido de acelerar a velocidade de processamento e aumentar o grau de complexidade dos processos calculados nos ensaios *in silico* [68]. Esta solução, em conjunto com o uso de *clusters* tem sido uma das respostas para o desenvolvimento de modelos verdadeiramente flexíveis.

A principal falha destes estudos corresponde ao facto que, devido às necessidades elevadas de hardware específico, os estudos de *docking* têm a proteína num estado rígido, i.e. não são consideradas as movimentações constantes de cada átomo e de como as associações entre elas causam a agitação atómica que qualquer molécula possui. O uso dos *clusters* e de GPU's com grandes capacidades computacionais tem ajudado no desenvolvimento de estudos com o recetor e ligandos totalmente flexíveis e desta forma serem possíveis serem determinados os movimentos dos ligandos desde um estado próximo do recetor até à sua ligação no local de ação. Infelizmente estes estudos (apesar de serem possíveis) exigem quantidades enormes de recursos e de tempo para que sejam determinados todos os parâmetros, sendo uma área em desenvolvimento.



# Capítulo 5

## Conclusão

Usando os estudos de *docking* computacional foi possível determinar que os compostos fenólicos são capazes de inibir a AChE, de uma forma generalizada, existindo compostos com ligações estáveis a esta enzima na mesma ordem ou superior a inibidores já usados como a neostigmina. Foram identificados como compostos mais estáveis a Tricetina; a Catequina e a Epicatequina; a Miricetina e a Cianidina, sendo estes compostos facilmente encontrados em plantas e produtos de fácil acesso em Portugal como produtos com extratos de eucalipto; infusões de chá verde; vinhos tintos; e bagas como cerejas, mirtilos e framboesas, respetivamente. Este estudo poderá ser realizado novamente um futuro próximo com o desenvolvimento de novas formas de computação molecular.



## Bibliografia

- [1] Songwei Duan, Xiaoyin Guan, Runxuan Lin, et al. Silibinin inhibits acetylcholinesterase activity and amyloid  $\beta$  peptide aggregation: a dual-target drug for the treatment of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 36(5):1792-1807, may 2015.
- [2] Md. Moniruzzaman, Md. Asaduzzaman, Md. Sarwar Hossain, et al. In vitro antioxidant and cholinesterase inhibitory activities of methanolic fruit extract of *Phyllanthus acidus*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1):403, dec 2015.
- [3] Sir Stanley Davidson. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. Churchill Livingstone, Elsevier, 21th edition, 2010.
- [4] Anil Kumar, Arti Singh, and Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports*, 67(2):195-203, apr 2015.
- [5] Carol Mattson Porth and Sheila C. Grossman. *Porth's Pathophysiology - Concepts of Altered Health States*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins Health, 9th edition, 2014.
- [6] Tiago Silva, Joana Reis, José Teixeira, et al. Alzheimer's disease, enzyme targets and drug discovery struggles: From natural products to drug prototypes. *Ageing Research Reviews*, 15:116-145, may 2014.
- [7] Bradford T. Winslow, Mary K. Onysko, Christian M. Stob, et al. Treatment of Alzheimer disease. *American family physician*, 83(12):1403-12, jun 2011.
- [8] Christopher K. Glass, Kaoru Saijo, Beate Winner, et al. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*, 140(6):918-934, mar 2010.
- [9] Laura A. Craig, Nancy S. Hong, and Robert J. McDonald. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(6):1397-1409, may 2011.
- [10] Ruth MacLeod, Ellin-Kristina Hillert, Ryan T Cameron, et al. The role and therapeutic targeting of  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -secretase in Alzheimer's disease. *Future Science OA*, 1(3):fso.15.9, nov 2015.
- [11] Wanjoo Chun. The role of tau phosphorylation and cleavage in neuronal cell death. *Frontiers in Bioscience*, 12(1):733, 2007.
- [12] Christian Haass and Dennis J Selkoe. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid  $\beta$ -peptide. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(2):101-112, feb 2007.

- [13] Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Professional, 19th edition, 2015.
- [14] Sylvia Lombardo and Uwe Maskos. Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment. *Neuropharmacology*, 96:255-262, 2015.
- [15] Sakae Yumoto, Shigeo Kakimi, Akihiro Ohsaki, et al. Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103(11):1579-1584, nov 2009.
- [16] Yadong Huang and Lennart Mucke. Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Cell*, 148(6):1204-1222, mar 2012.
- [17] Amritpal Mudher and Simon Lovestone. Alzheimer's disease - do tauists and baptists finally shake hands? *Trends in Neurosciences*, 25(1):22-26, jan 2002.
- [18] Wojciech Danysz and Chris G. Parsons. Alzheimer's disease,  $\beta$ -amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine - searching for the connections. *British Journal of Pharmacology*, 167(2):324-352, sep 2012.
- [19] Steven D Buckingham. RIPPING AND FOLDING : regulated intramembrane proteolysis. *Signalling scissors*, (October):1-3, 2003.
- [20] J Emerit, M Edeas, and F Bricaire. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, 58(1):39-46, jan 2004.
- [21] Alaina Baker-Nigh, Shahrooz Vahedi, Elena Goetz Davis, et al. Neuronal amyloid- $\beta$  accumulation within cholinergic basal forebrain in ageing and Alzheimer's disease. *Brain*, 138(6):1722-1737, jun 2015.
- [22] Igor O Korolev. Alzheimer 's Disease : A Clinical and Basic Science Review. *Medical Student Research Journal*, 04(September):24-33, 2014.
- [23] Khalid Iqbal, Alejandra del C. Alonso, She Chen, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1739(2-3):198-210, jan 2005.
- [24] Carlo Ballatore, Virginia M-Y Lee, and John Q Trojanowski. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9):663-672, sep 2007.
- [25] Antonio Contestabile. The history of the cholinergic hypothesis. *Behavioural Brain Research*, 221(2):334-340, aug 2011.
- [26] Paul T Francis, Alan M Palmer, Michael Snape, et al. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 66(2):137-147, feb 1999.

## BIBLIOGRAFIA

- [27] Julie A. Dumas and Paul A. Newhouse. The cholinergic hypothesis of cognitive aging revisited again: Cholinergic functional compensation. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 99(2):254-261, aug 2011.
- [28] A. V. Terry. The Cholinergic Hypothesis of Age and Alzheimer's Disease-Related Cognitive Deficits: Recent Challenges and Their Implications for Novel Drug Development. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(3):821-827, may 2003.
- [29] Zaira Esposito, Lorena Belli, Sofia Toniolo, et al. Amyloid  $\beta$ , Glutamate, Excitotoxicity in Alzheimer's Disease: Are We on the Right Track? *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 19(8):549-555, aug 2013.
- [30] Eric Steen, Benjamin M Terry, Enrique J Rivera, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease-is this type 3 diabetes? *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 7(1):63-80, feb 2005.
- [31] Ashley I Bush and Rudolph E Tanzi. Therapeutics for Alzheimer's disease based on the metal hypothesis. *Neurotherapeutics*, 5(3):421-432, jul 2008.
- [32] Young-Hae Chong and Yoo-Hun Suh. Aggregation of amyloid precursor proteins by aluminum in vitro. *Brain Research*, 670(1):137-141, jan 1995.
- [33] Ashley I. Bush and Rudolph E. Tanzi. Therapeutics for Alzheimer's disease based on the metal hypothesis. *Neurotherapeutics*, 5(3):421-432, jul 2008.
- [34] João Tavares Calixto Júnior, Selene Maia De Moraes, Larissa Guerra Vieira, et al. Phenolic composition and anticholinesterase, antioxidant, antifungal and antibiotic modulatory activities of *Prockia crucis* (Salicaceae) extracts collected in the Caatinga biome of Ceará State, Brazil. *European Journal of Integrative Medicine*, 7(5):547-555, oct 2015.
- [35] Gülsen Tel-Çayan, Mehmet Öztürk, Mehmet E. Duru, et al. Phytochemical investigation, antioxidant and anticholinesterase activities of *Ganoderma adspersum*. *Industrial Crops and Products*, 76:749-754, dec 2015.
- [36] Dev Singh, Manish Gupta, Rajesh Kesharwani, et al. Molecular drug targets and therapies for Alzheimer's disease. *Translational Neuroscience*, 5(3):203-217, jan 2014.
- [37] V. Tougu. Acetylcholinesterase: Mechanism of Catalysis and Inhibition. *Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents*, 1(2):155-170, aug 2001.
- [38] Arie Ordentlich, Dov Barak, Chanoch Kronman, et al. Functional Characteristics of the Oxanion Hole in Human Acetylcholinesterase. *Journal of Biological Chemistry*, 273(31):19509-19517, jul 1998.
- [39] Mirjana B. Colovic, Danijela Z. Krstic, Tamara D. Lazarevic-Pasti, et al. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharmacology*, 11(3):315-335, apr 2013.

- [40] Yingkai Zhang, Jeremy Kua, and J. Andrew McCammon. Role of the Catalytic Triad and Oxyanion Hole in Acetylcholinesterase Catalysis: An ab initio QM/MM Study. *Journal of the American Chemical Society*, 124(35):10572-10577, sep 2002.
- [41] Karol Kacprzak. *Natural Products*. Number January 2013. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2013.
- [42] Véronique Cheynier. Phenolic compounds: from plants to foods. *Phytochemistry Reviews*, 11(2-3):153-177, jun 2012.
- [43] Michael Heinrich, Joanne Barnes, Simon Gibbons, et al. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. Churchill Livingstone, Elsevier, 2th edition, 2012.
- [44] Biren N. Shah and A.K. Seth. *Textbook of Pharmacognosy & Phytochemistry*. Elsevier, 1st edition, 2010.
- [45] Kannan R. R. Rengasamy, Stephen O. Amoo, Adeyemi O. Aremu, et al. Phenolic profiles, antioxidant capacity, and acetylcholinesterase inhibitory activity of eight South African seaweeds. *Journal of Applied Phycology*, 27(4):1599-1605, aug 2015.
- [46] Saroopa P. Samaradivakara, Radhika Samarasekera, Shiroma M. Handunnetti, et al. Cholinesterase, protease inhibitory and antioxidant capacities of Sri Lankan medicinal plants. *Industrial Crops and Products*, 83:227-234, may 2016.
- [47] Mehmet Sefa Kocak, Cengiz Sarikurkcu, Mustafa Cengiz, et al. *Salvia cadmica*: Phenolic composition and biological activity. *Industrial Crops and Products*, 85:204-212, jul 2016.
- [48] A WOJDYLO, J OSZMIANSKI, and R CZEMERYS. Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs. *Food Chemistry*, 105(3):940-949, 2007.
- [49] Faten Younsi, Rym Trimech, Abennacer Boulila, et al. Essential Oil and Phenolic Compounds of *Artemisia herba-alba* (Asso.): Composition, Antioxidant, Antiacetylcholinesterase, and Antibacterial Activities. *International Journal of Food Properties*, 19(7):1425-1438, jul 2016.
- [50] S.A. Adefegha, G. Oboh, O.R. Molehin, et al. Chromatographic Fingerprint Analysis, Acetylcholinesterase Inhibitory Properties and Antioxidant Activities of Redflower Ragleaf (*C. ras-socephalum* Crepidioides) Extract. *Journal of Food Biochemistry*, 40(1):109-119, feb 2016.
- [51] Nada Bahloul, Sana Bellili, Smail Aazza, et al. Aqueous Extracts from Tunisian *Diplotaxis*: Phenol Content, Antioxidant and Anti-Acetylcholinesterase Activities, and Impact of Exposure to Simulated Gastrointestinal Fluids. *Antioxidants*, 5(2):12, apr 2016.
- [52] Laís Flávia Nunes Lemes, Giselle de Andrade Ramos, Andressa Souza de Oliveira, et al. Cardanol-derived AChE inhibitors: Towards the development of dual binding derivatives for Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 108:687-700, jan 2016.

## BIBLIOGRAFIA

- [53] Luísa Custódio, Simona Laukaityte, Aschwin H. Engelen, et al. A comparative evaluation of biological activities and bioactive compounds of the seagrasses *Zostera marina* and *Zostera noltei* from southern Portugal. *Natural Product Research*, 30(6):724-728, mar 2016.
- [54] M F Sanner. Python: a programming language for software integration and development. *Journal of molecular graphics & modelling*, 17(1):57-61, feb 1999.
- [55] Eric F. Pettersen, Thomas D. Goddard, Conrad C. Huang, et al. UCSF Chimera – A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13):1605-1612, oct 2004.
- [56] Lihu Yao, Yueming Jiang, Bruce D’Arcy, et al. Quantitative High-Performance Liquid Chromatography Analyses of Flavonoids in Australian Eucalyptus Honeys. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(2):210-214, jan 2004.
- [57] Brahma N. Singh, Sharmila Shankar, and Rakesh K. Srivastava. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): Mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochemical Pharmacology*, 82(12):1807-1821, dec 2011.
- [58] Abdul G. Dulloo, Claudette Duret, Dorothee Rohrer, et al. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 70(6):1040-5, dec 1999.
- [59] Yusuf Yilmaz and Romeo T. Toledo. Major Flavonoids in Grape Seeds and Skins: Antioxidant Capacity of Catechin, Epicatechin, and Gallic Acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(2):255-260, jan 2004.
- [60] T. Angelone, T. Pasqua, D. Di Majo, et al. Distinct signalling mechanisms are involved in the dissimilar myocardial and coronary effects elicited by quercetin and myricetin, two red wine flavonols. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(5):362-371, may 2011.
- [61] Morag S. McDonald, Mark Hughes, Jennifer Burns, et al. Survey of the Free and Conjugated Myricetin and Quercetin Content of Red Wines of Different Geographical Origins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(2):368-375, feb 1998.
- [62] Helena Vuorinen, Kaisu Määttä, and Riitta Törrönen. Content of the Flavonols Myricetin, Quercetin, and Kaempferol in Finnish Berry Wines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(7):2675-2680, jul 2000.
- [63] G PANTELIDIS, M VASILAKAKIS, G MANGANARIS, et al. Antioxidant capacity, phenol, anthocyanin and ascorbic acid contents in raspberries, blackberries, red currants, gooseberries and Cornelian cherries. *Food Chemistry*, 102(3):777-783, 2007.
- [64] N. Seeram, R. Momin, M. Nair, et al. Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant cyanidin glycosides in cherries and berries. *Phytomedicine*, 8(5):362-369, 2001.

- [65] Haibo Wang, Muraleedharan G Nair, Gale M Strasburg, et al. Antioxidant and Antiinflammatory Activities of Anthocyanins and Their Aglycon, Cyanidin, from Tart Cherries. *Journal of Natural Products*, 62(2):294-296, feb 1999.
- [66] Alan Crozier, Daniele Del Rio, and Michael N. Clifford. Bioavailability of dietary flavonoids and phenolic compounds. *Molecular Aspects of Medicine*, 31(6):446-467, dec 2010.
- [67] SIBEL KARAKAYA. Bioavailability of Phenolic Compounds. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44(6):453-464, nov 2004.
- [68] Serkan Altuntaş, Zeki Bozkus, and Basilio B. Fraguera. GPU Accelerated Molecular Docking Simulation with Genetic Algorithms. In *Applications of Evolutionary Computation*, pages 134-146. 2016.

# II

# Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

<b>6</b>	<b>Introdução</b> .....	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>Gestão de Medicamentos</b> .....	<b>55</b>
7.1	Seleção de Medicamentos Disponíveis nas Unidades	
7.2	Aquisição de Medicamentos	
7.3	Receção de Encomendas	
7.4	Armazenamento	
<b>8</b>	<b>Distribuição de Medicamentos</b> .....	<b>63</b>
8.1	Distribuição por Dose Unitária	
8.2	Distribuição Tradicional	
8.3	Distribuição por Stocks Nivelados	
8.4	Distribuição por Serviço Ambulatório	
8.5	Distribuição de Medicamentos sujeitos a Controlo Especial	
<b>9</b>	<b>Farmacotecnia</b> .....	<b>73</b>
9.1	Preparação de Citotóxicos	
9.2	Preparação de Nutrição Parentérica	
9.3	Preparação de Fórmulas Magistrais Não Estéreis	
9.4	Reembalagem	
<b>10</b>	<b>Ensaio Clínicos e Farmacovigilância</b> ....	<b>77</b>
10.1	Ensaio Clínicos no Hospital	
10.2	Farmacovigilância	
<b>11</b>	<b>Farmácia e Farmacocinética Clínica</b> .....	<b>79</b>
11.1	Farmácia Clínica	
11.2	Farmacocinética Clínica	
<b>12</b>	<b>Comissões Técnicas</b> .....	<b>81</b>
12.1	Comissão de Farmácia e Terapêutica	
12.2	Comissão de Ética para a Saúde	
12.3	Comissão de Controlo de Infecção	
	<b>Bibliografia</b> .....	<b>84</b>



# Capítulo 6

## Introdução

Devido à relação estratégica dentro da região do distrito da Guarda, o estágio hospitalar foi realizado nas duas unidades principais da **Unidade Local de Saúde da Guarda, Entidade Pública Empresarial** (ULS G, EPE), sendo estas o Hospital Nossa Senhora da Assunção (HNSA) – Seia – e o Hospital Sousa Martins (HSM) – Guarda. O estágio teve o seu início no HNSA e foi concluído no HSM no sentido de se compreender as interações entre as duas unidades de saúde, as diferenças entre a escala operacional das mesmas e de ter oportunidade de me integrar nas valências que não existem no HNSA.

Para a realização deste relatório tive como base a experiência profissionalizante adquirida com o estágio, alicerçada nos principais manuais que sustentam qualquer bom Serviço Farmacêutico Hospitalar – “Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar” editado pela Ordem dos Farmacêuticos sob coordenação do Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar [1]; “Manual de Farmácia Hospitalar” criado pelo Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar [2] – e por alguns manuais acessórios, como o “Manual de Gases Medicinais” [3] e o “Manual de Preparação de Citotóxicos” [4] do Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos, bem como de toda a legislação que regula a atividade farmacêutica hospitalar.



# Capítulo 7

## Gestão de Medicamentos

### 7.1 Seleção de Medicamentos Disponíveis nas Unidades

Tendo em consideração a existência de uma grande diversidade substâncias ativas existentes para o tratamento das patologias e da variedade de medicamentos existentes com uma mesma finalidade, é essencial uma seleção de medicamentos adequada à realidade dos doentes. Desta forma, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) seleciona os medicamentos existentes, tendo em consideração o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e todos os medicamentos já introduzidos nas adendas ao FHNM.

Na eventualidade de ser necessário introduzir um novo fármaco, os médicos deverão preencher o impresso interno (Anexo B.1) onde devem indicar o nome do medicamento a ser considerado, vantagens que este novo medicamento acarreta para os doentes e para a instituição (que justifiquem a sua entrada) e projeções de utilização, se possível. Este pedido é comunicado à CFT e o impresso é entregue aos Serviços Farmacêuticos.

Após receção do pedido de entrada, aos Serviços Farmacêuticos iniciam uma pesquisa detalhada do novo medicamento, tendo em consideração:

- Indicações;
- Composição;
- Vias de administração e pormenores que possam trazer dificuldades no momento de administração;
- Particularidades no seu armazenamento;
- Posologia;
- Custos;
- Vantagens e Desvantagens em relação aos medicamentos já existentes.

Após esta avaliação, o diretor técnico dos Serviços Farmacêuticos avalia a informação recolhida e coloca no impresso o seu parecer, o qual é entregue à CFT. Durante o meu estágio tive a oportunidade de visualizar alguns destes impressos e de criar documentos com a informação referida anteriormente para alguns medicamentos que estavam em avaliação para serem introduzidos. Numa reunião desta comissão é discutido o conteúdo do impresso, resultando num parecer que pode ser positivo, falta informação ou o novo medicamento não representa nenhum benefício para a instituição.

É de referir que qualquer médico da ULS G, EPE pode fazer o pedido de introdução, onde os medicamentos que fossem autorizados seriam disponibilizados para serem prescritos em qualquer uma das unidades. Apesar disto, devido à pouca ou inexistente prescrição, o HSM, e principalmente o HNSA, poderiam não possuir em armazém um destes medicamentos, ocorrendo assim

transferência de medicação entre os Serviços Farmacêuticos das unidades quando estes medicamentos são prescritos para a distribuição por Serviço de Ambulatório.

### 7.2 Aquisição de Medicamentos

A aquisição começa pela determinação dos consumos de cada produto durante o ano anterior ou, no caso de um novo ou recente medicamento, da estimativa do consumo esperado. Após a avaliação dos consumos anteriores ou dos estimados, é determinado um valor do consumo esperado para o novo ano. Deve-se referir que neste estudo encontram-se somente os medicamentos presentes no FHNM e respetivas adendas.

Assim que se tenham determinadas as quantidades a adquirir, a listagem é usada pelos Serviços Administrativos para criar o catálogo com base na plataforma dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). Nesta base de dados, os administrativos determinam quais os laboratórios a convidar para fornecerem o medicamento, sendo estes determinados com base no preço do medicamento e em critérios de exclusão previamente selecionados (e.g. prazo de entrega). Após concluído, este catálogo deverá ser autorizado pelo Conselho de Administração, sendo posteriormente comunicados os laboratórios não selecionados para que refutem a decisão e convidados os laboratórios selecionados a colocarem uma proposta. Com todos os dados são criadas as listagens de laboratório/produto que deverão ser aprovadas pelo Conselho de Administração. Com o processo concluído são criados os contratos de associação pelos Serviços Administrativos, que criam os concursos na plataforma digital da ULS G, EPE, podendo assim o HSM e o HNSA fazer as suas encomendas.

Com os contratos estabelecidos, os farmacêuticos podem começar a avaliar visualmente o armazém (situação recorrente no HNSA devido ao número de prescrições e flutuações na saída de medicamentos) ou criar pontos de encomenda no sistema de controlo de stocks (situação que ocorre no HSM, tal como a avaliação visual do armazém). Ambas as tarefas foram verificadas durante o meu estágio, tal como o pedido de medicamentos aos Serviços Administrativos no HNSA. Assim que é necessário realizar de um pedido, são avisados os Serviços Administrativos da quantidade e do produto a pedir, sendo depois este realizado ao nível da plataforma digital. Nesta área é selecionado o concurso com os produtos a pedir, a sua quantidade e qual o centro de custos a que a nota de encomenda deverá estar associada. Emitida a nota de encomenda, os Serviços Farmacêuticos da Guarda autorizam este pedido (pedidos originados quer no HSM, quer no HNSA) para que possa ser enviado para o laboratório selecionado.

Os hospitais da ULS G, EPE podem também adquirir medicamentos através de ajustes diretos, por pedidos de compra (só para produtos sem concurso), empréstimos de outros hospitais (situação recorrente entre o HSM e o HNSA) ou aquisição em farmácias (e.g. manipulados).

### 7.2.1 Medicamentos com Autorização de Utilização Excepcional

Em certas situações, os médicos veem-se sem medicamentos para colmatar as necessidades terapêuticas dos seus doentes sendo necessário usar alternativas “não convencionais”, i.e., medicamentos com **Autorização de Utilização Excepcional (AUE)** que, de acordo com o **Artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto**, e redigido pelo **Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de Fevereiro**, “...sejam considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa no conjunto de medicamentos com autorização de introdução no mercado...” [5,6].

Tendo em consideração o deliberado pela **Deliberação n.º 76/CD/2015, de 18 de Junho** (publicada em Diário da República como **Deliberação n.º 1546/2015, de 6 de Agosto**), podem ser pedidas AUE's para os seguintes medicamentos, cujas definições encontram-se presentes no **Artigo 3.º, do Anexo da mesma deliberação**:

- a) «*“Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido”, nomeadamente, os pertencentes ao Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) ou que não estando incluídos no FNM, possuam autorização de introdução no mercado (AIM) em país da União Europeia;*
- b) *“Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico”, os que, nomeadamente, possuem AIM em país Terceiro ou que não possuindo AIM em qualquer país, disponham de provas experimentais preliminares, nomeadamente resultados de ensaios clínicos iniciais, que façam pressupor a atividade do medicamento na indicação clínica em causa» [7].*

Para que este processo possa ser iniciado, o médico prescriptor tem que comunicar a sua decisão ao diretor do serviço que deverá dar aprovação para se realizar o pedido, sendo este feito através do preenchimento do documento do Anexo B.2 e acompanhado com a justificação clínica (Anexo B.3), que é enviada à CFT para ser aprovada. Com esta aprovação, é enviado à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Instituto Público (**INFARMED, I.P.**), os documentos anteriores para ser concedida a AUE.

### 7.2.2 Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Devido às possibilidades ilícitas destes medicamentos, os estupefacientes e psicotrópicos são legislados por regulamentação adicional, podendo-se apenas adquirir as substâncias presentes na Tabela I, II, III e IV (exceto as da tabela II-A) do **Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro** [8], mediante receitas médicas especiais, tal como referido na **Lei n.º 18/2009, de 11 de Maio**. Dentro desta situação, a **Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho**, refere e apresenta o exemplo do documento adicional (Anexo B.4) que deverá ser enviado aquando da nota de encomenda (original e duplicado), sendo referido como o Anexo VII, anexo este que é impresso pela Imprensa Nacional - Casa da Moeda (**INCM**) [9]. Aquando da entrega da encomenda, o documento original deverá ser entregue aos Serviços Farmacêuticos.

### 7.3 Receção de Encomendas

A receção das encomendas é realizada numa área designada para este efeito, com acesso ao exterior da farmácia. Neste local, um Técnico de Diagnóstico e Terapêutica – Ramo de Farmácia (TDT) irá receber as encomendas, verificar o estado da encomenda (e.g. condições físicas do medicamento), tal como os dados referentes à quantidade pedida e dados do medicamento (prazo de validade e lote) e assinar as guias de transporte. No caso do HNSA, os produtos podem ser recebidos pelo membro dos Serviços Administrativos, Auxiliar de Ação Médica ou TDT, sendo as guias posteriormente verificadas pela equipa farmacêutica antes desta ser armazenada. O registo de entrada dos produtos é feito pelos Serviços Administrativos, que os introduz no sistema informático, garantindo a uniformidade entre stock real e stock informático.

### 7.4 Armazenamento

Em ambas as farmácias das unidades, os medicamentos encontram-se no armazém central dispostos primariamente por ordem alfabética do princípio ativo, sendo os lotes dispostos de acordo com a proximidade à validade do produto (“Primeiro a expirar, Primeiro a sair”), existindo para cada produto uma etiqueta com a designação do princípio ativo e o código de barras desse produto (estes códigos encontram-se nas páginas online do INFARMED, I.P. e do FNHM). Cada unidade de medicamento (e.g. comprimido, ampola) possui uma etiqueta onde se encontram indicados os seguintes parâmetros:

- Princípio Ativo;
- Dosagem;
- Laboratório;
- Lote;
- Validade;

sendo esta identificação feita com o intuito de facilitar a preparação da Dose Unitária e a rastreabilidade do medicamento.

Os Serviços Farmacêuticos de ambos os hospitais encontram-se monitorizados em relação às temperaturas, sendo o HSM monitorizado por sensores colocados por toda a unidade (humidade também quantificada), enquanto que o HNSA é monitorizado regularmente por um Auxiliar de Ação Médica.

É realizada regularmente uma avaliação comparativa entre os stocks reais e os stocks indicados pelo sistema informático. No HNSA, tive a oportunidade de realizar algumas destas avaliações tendo em consideração as contagens dos produtos de classe A e alguns de classe C (referentes à análise ABC), onde os produtos a analisar eram determinados pelo sistema informático. No HNSA, para além desta contagem, tive também a oportunidade de realizar outro tipo de abordagem que os Serviços Farmacêuticos desse mesmo hospital praticam que consiste na determinação dos produtos cuja validade termina no final do mês corrente e do mês seguinte, para que seja possível garantir que os produtos cujo o prazo de validade esteja a cessar sejam utilizados ao máximo, reduzindo os desperdícios.

## 7.4 Armazenamento

Nos dois hospitais existe uma zona separada, mas próxima, dos Serviços Farmacêuticos onde se encontram as garrafas com os gases utilizados no hospital. No caso do HNSA (que tive a possibilidade de observar), as garrafas encontram-se numa área que possuía acesso ao exterior, com portas que permitem o fluxo de ar interior/exterior, paredes altas e com as garrafas ligadas a sensores que por sua vez conectam-se às tubagens. Todos os sensores avaliam a pressão e determinam o momento em que a quantidade de gás existente não é suficiente, sendo necessário uma substituição. Todas as garrafas que são usadas especificamente em cirurgias ou por doentes específicos são colocadas diretamente nesses serviços, sendo repostos através de um pedido realizado por cada um deles. Todas garrafas e os sistemas de distribuição seguem as normas do Manual de Gases Medicinais da Ordem dos Farmacêuticos [3].

Tendo em mente as diferenças das realidades de cada hospital e conseqüentemente dos seus respetivos armazéns, estes serão separados e descritos em maior detalhe nas seguintes secções.

### 7.4.1 Hospital Sousa Martins

Na área do armazém central deste hospital encontram-se múltiplos frigoríficos e arcas com diversos tipos de:

- Insulinas;
- Hemoderivados;
- Vacinas;
- Medicamentos Biológicos;

encontrando-se também múltiplas prateleiras fixas com:

- Medicamentos de uso comum;
- Pensos;
- Produtos de Consulta de Aconselhamento Familiar (e.g. preservativos, pílulas e dispositivos intra-uterinos);
- Bolsas de Nutrição Parentérica;
- Produtos de Nutrição (e.g. espessantes alimentares, farinhas);
- Produtos de grande volume de movimento (e.g. cremes e pomadas).

Os estupefacientes e psicotrópicos encontram-se no armazém central em cofres de aço reforçado também estes com a etiqueta do código de barras. Os soros encontram-se numa sala reservada e próxima à porta de acesso ao exterior, tal como os produtos inflamáveis que se encontram numa sala reservada, com paredes altas, reforçadas e resistentes ao fogo, sistema de ventilação e deteção de fumos e extintor. Medicamentos de ambulatório e citostáticos encontram-se em armários fechados à chave e nas áreas referentes ao uso destes produtos. Em ambos os casos, seguem-se as mesmas diretrizes que no armazém central.

No sector de Dose Unitária, existe um stock permanente de medicamentos individualizados por forma farmacêutica para que possam ser utilizados durante os pedidos de distribuição. Cada um destes medicamentos encontra-se em gavetas individualizadas, sendo que cada gaveta é identificada com o princípio ativo, dosagem e forma farmacêutica; e cada unidade individualizada é identificada com o princípio ativo, dosagem, lote e validade.

### 7.4.2 Hospital Nossa Senhora da Assunção

Devido às dimensões do hospital e às suas necessidades, o armazém deste hospital é de menores dimensões, relativamente ao HSM. Nesta unidade, o armazém possui armários móveis onde são colocados:

- Medicamentos de uso comum;
- Produtos de Nutrição (e.g. espessantes alimentares, farinhas);
- Pensos;
- Bolsas de Nutrição Parentérica;
- Soros de pequenas quantidades movimentadas.

Os soros de grande movimento são colocados perto destes armários e próximos da porta de acesso ao exterior. Os estupefacientes e psicotrópicos encontram-se dentro de armários selados, estando estes no gabinete do assessor do diretor técnico, encontrando-se identificados com etiquetas redesenhadas, que serão descritas adiante.

Os inflamáveis encontram-se em armários de pequenas dimensões devido também a uma reduzida necessidade destes produtos, em comparação ao HSM. Estes armários encontram-se separados entre si, garantindo assim que se um acidente ocorre-se, as dimensões destes eram controladas pelo sistema de incêndio existente em todas as áreas dos Serviços Farmacêuticos. Na zona de Dose Unitária existe também um stock permanente de medicamentos individualizados por forma farmacêutica para que possam ser utilizados durante os pedidos de distribuição. Cada um destes medicamentos encontra-se em gavetas individualizadas sendo cada gaveta identificada com etiquetas redesenhadas.

As etiquetas redesenhadas correspondem a modificações que foram feitas em relação às etiquetas existentes no HSM, dividindo-se em dois grupos: etiquetas para dose unitária e etiquetas de stock. As etiquetas de dose unitária correspondem a uma pequena alteração às existentes no HSM, devido ao sistema de cores usado. Neste tipo de etiqueta estão colocados os seguintes dados:

- Princípio Ativo e Dosagem com o seguinte esquema de cores:
  - Vermelho — Dosagem máxima disponível nos Serviços Farmacêuticos;
  - Laranja — Dosagens intermédias disponíveis nos Serviços Farmacêuticos;
  - Verde — Dosagem mínima disponível nos Serviços Farmacêuticos;
  - Azul — Dosagem única disponível nos Serviços Farmacêuticos.
- Laboratório;
- Lote;
- Validade.

As etiquetas de stock correspondem às alterações inseridas à etiqueta do HSM referentes às regras **LASA** (*Look Alike, Sound Alike*) e às alterações referentes aos medicamentos de alto risco. Neste contexto, fui responsável pela criação das etiquetas que se encontram nos stocks do sector de Dose Unitária e nos stocks dos diversos serviços do HNSA. Estas etiquetas contemplam as sugestões do INFARMED, I.P. e outras fontes bibliográficas usadas pela equipa farmacêutica

#### 7.4 Armazenamento

desse hospital, o sistema de cores usado nas etiquetas de dose unitária e a simbologia para os medicamentos de alto risco como exemplificado na Figura 7.1.



Figura 7.1: Exemplo das etiquetas de stock.

Dentro do sector de Dose Unitária e nos stocks dos diversos serviços, os stocks encontram-se divididos em grupos de consumo, tendo em consideração os serviços, levando a que as etiquetas destes stocks apresentem uma coloração especial:

- Dose Unitária
  - **Fundo Verde** – Stock do Serviço de Paliativos e Convalescença;
  - **Fundo Azul** – Stock de Formas Farmacêuticas Oraís para Medicina e Serviço de Observação (SO);
  - **Fundo Vermelho** – Injetáveis para SO e Medicina.
- Serviços
  - **Fundo Vermelho** – Todas as gavetas dos diversos stocks que tivessem formulações injetáveis;
  - **Fundo Branco** – Todas as gavetas dos diversos stocks que tivessem formulações cutâneas, enemas ou soluções não injetáveis;
  - **Fundo Amarelo** – Stock das restantes formulações para o Serviço de Paliativos;
  - **Fundo Verde** – Stock das restantes formulações para o Serviço de Convalescença;
  - **Fundo Azul** – Stock das restantes formulações para o Serviço de Medicina.



# Capítulo 8

## Distribuição de Medicamentos

Devido ao período de estágio, esta componente será focada principalmente nas atividades decorrentes no Hospital Nossa Senhora da Assunção, onde se dará destaque às atividades do Hospital Sousa Martins apenas quando existirem diferenças que sejam relevantes.

### 8.1 Distribuição por Dose Unitária

Esta abordagem da distribuição é a principal forma das equipas de enfermagem terem acesso à medicação que os doentes devem receber, consistindo numa gaveta individualizada que possui a medicação para um período de 24 horas.

A preparação desta distribuição começa logo pela manhã em duas vertentes: Validação Farmacoterapêutica e Dose Unitária.

#### 8.1.1 Validação Farmacoterapêutica

A Validação Farmacoterapêutica decorre no sistema informático, onde as prescrições que os médicos dos diversos serviços realizam ficam registadas. Neste sistema, o primeiro passo que os farmacêuticos realizam é a determinação de altas ou mudanças de doentes dentro do serviço ou entre serviços. Estas alterações são registadas em dois locais:

- **Etiquetas de Identificação** – Etiquetas que possuem:
  - Serviço;
  - Nome do Doente;
  - Nº do Processo;
  - Idade do Doente;
  - Nº da Cama.
- **Perfil Farmacoterapêutico** – Documento com todos os doentes internados em cada serviço onde se indica:
  - Nº da Cama;
  - Nome do Doente;
  - Medicação desse episódio onde se encontram os seguintes campos:
    - \* Data de Início;
    - \* Data de Fim/Anotações;
    - \* Designação do Medicamento;
    - \* Dose Prescrita;
    - \* Frequência de Administração;

- \* N° de unidades do medicamento (e.g. n° de ampolas, n° de comprimidos) que devem estar nas gavetas.

Assim que as alterações estejam efetivadas, as etiquetas são impressas e enviadas para a Dose Unitária para serem colocadas nas gavetas específicas.

Entretanto, começa-se a verificar a prescrição de cada doente tendo em consideração a medicação já presente nos perfis do dia anterior e a que se encontra disponível no sistema informático. Este mesmo sistema possui critérios que permitem dividir os doentes internados por serviços, facilitando assim a verificação da situação dos doentes presentes no sistema. Deste modo, é possível selecionar os doentes presentes nesse serviço e encontrar mais facilmente as alterações. Na ficha do doente, encontram-se os seguintes dados, entre outros:

- Nome do Doente;
- Idade;
- Médico prescritor;
- Enfermeiro responsável pelo doente;
- Episódio de internamento;
- Alergias;
- Diagnóstico;
- Prescrição com o princípio ativo, dosagem, dados da posologia;
- Registo das administrações.

Estes dados permitem dar uma melhor perceção do estado do doente e a justificação para algumas prescrições que possam parecer incorretas. Porém, caso se detete algum erro ou algo que necessite de ser esclarecido, essas dúvidas são esclarecidas com o médico para que este esclareça a situação. Podem aparecer também medicamentos que não existam no FHNM nem nas adendas, aparecendo no sistema informático apenas caso o médico o coloque manualmente no sistema. Estes medicamentos correspondem à medicação que o doente trouxe consigo aquando do internamento e existe para que a equipa de enfermagem não se esqueça de administrar esse mesmo medicamento. Apesar deste se encontrar no sistema de prescrição, os Serviços Farmacêuticos não dispensam esse medicamento.

Após a validação da prescrição, todas as alterações que foram detetada são colocadas manualmente no perfil farmacoterapêutico do dia anterior. Com os doentes todos avaliados e as suas prescrições validadas, os perfis farmacoterapêuticos são depois modificados digitalmente, nos seus ficheiros Access<sup>®</sup> existentes para cada serviço, saindo três documentos:

- Lista de Doentes;
- Perfil Farmacoterapêutico do Serviço;
- Total de Medicação Dispensada para cada Serviço.

Tendo o perfil farmacoterapêutico de cada serviço, um dos farmacêuticos e o TDT fazem a conferência do conteúdo de cada gaveta à qual tive a oportunidade de realizar em múltiplas ocasiões, realizando as alterações necessárias à medicação das gavetas.

### 8.1.2 Dose Unitária

Na área de Dose Unitária, o TDT coloca as maletas que transportam as gavetas da medicação nas duas sub-áreas de preparação de medicação:

- Sub-área 1: Convalescença e Paliativos;
- Sub-área 2: SO e Medicina.

Em cada uma destas sub-áreas, existe o seu stock específico referente a cada um dos serviços que aí são preparados. A preparação da medicação começa com a colocação das etiquetas de identificação e, usando os perfis farmacoterapêuticos do dia anterior, cada gaveta é preenchida seguindo o esquema de serviço:

- **3 compartimentos de médio tamanho** – geralmente para Paliativos e Convalescença, com a medicação de:

- 1) Pequeno-Almoço;
- 2) Almoço/Lanche;
- 3) Jantar/Noite.

- **2 compartimento de tamanho pequeno + 1 de grandes dimensões** – geralmente para Medicina e SO, com a medicação de:

- 1) Manhã;
- 2) Noite;
- 3) Injetáveis.

O esquema supramencionado é o geral, podendo ser alterado de acordo com a medicação prescrita e de acordo com o formato e semelhança entre a apresentação do medicamento (e.g. afastar ampolas que sejam muito semelhantes entre si).

Apesar de todos os serviços terem um stock de soros para todas as necessidades do dia-a-dia, alguns medicamentos injetáveis podem ser reconstituídos em pequenos volumes de soro, algo que rapidamente reduzia os stocks das diversas enfermarias. Nesta situação, é comum os Serviços Farmacêuticos juntarem o soro com o medicamento para que estas preparações sejam mais facilmente utilizadas. Um exemplo é o caso do pantoprazol que é reconstituído usando ampolas de 10 mL de NaCl a 0,9%.

Tendo em mente que os Serviços Farmacêuticos encontram-se encerrados nos fins-de-semana e/ou feriados, apenas sendo abertos em situações excecionais, a dose unitária é preparada na véspera para os dias em que os Serviços Farmacêuticos se encontram encerrados sendo assim preparadas dose unitárias para 2, 3, 4 ou mais dias, onde cada gaveta será preparada de acordo com os perfis desse dia (tendo em consideração as observações que o médico prescritor coloca no sistema informático). As maletas de transporte das gavetas são identificadas com o respetivo dia da semana.

Todas estas maletas são levadas diariamente para os Serviços Farmacêuticos e são recolhidas ao final do dia já com a medicação preparada para a tarde/noite desse dia e pequeno-almoço/almoço do dia seguinte. As diversas enfermarias já se encontram avisadas que devem

trazer carros de maior transporte para os dias em que os Serviços Farmacêuticos se vão encontrar encerrados.

## 8.2 Distribuição Tradicional

Este tipo de distribuição refere-se ao circuito pelo qual todos os medicamentos que saem dos Serviços Farmacêuticos têm que passar quando estes medicamentos correspondem a pedidos realizados por um serviço ou para um doente em particular (distribuição personalizada) que não correspondam os medicamentos que saíram com as gavetas de dose unitária. Esta situação pode ocorrer quando é pedido um medicamento que tenha sido prescrito pelo médico depois do envio da medicação de dose unitária ou quando ocorre uma quebra nos stocks nivelados, tendo ocorrido múltiplas ocasiões onde, devido a questões de logística, fui pessoalmente com essa medicação aos serviços.

## 8.3 Distribuição por Stocks Nivelados

Todos os serviços possuem um stock permanente para garantir que, na eventualidade de um determinado medicamento ser necessário com urgência e os Serviços Farmacêuticos não possam rapidamente fornecer esse medicamento (e.g. situação de urgência extrema ou os Serviços Farmacêuticos se encontrarem encerrados), esse medicamento se encontre disponível para o doente.

Este stock corresponde à coletiva opinião dos Serviços Farmacêuticos, equipas de enfermagem e médicos responsáveis por cada serviço, sendo gerada uma listagem de medicamentos que responda às necessidades dos serviços, sendo então exclusiva para cada um. Os medicamentos dos stocks encontram-se organizados em gavetas com 1 ou 2 medicamentos por gaveta, sendo identificados com as etiquetas referidas anteriormente (Anexo B.5). Os produtos existentes para além dos medicamentos das gavetas são xaropes, desinfetantes, soros, pensos, alguns cremes e pomadas.

Os stocks encontram-se ao cargo dos Serviços Farmacêuticos: o stock de medicamentos encontra-se sobre a alçada do TDT e os soros, pensos e desinfetantes são repostos por um auxiliar, sendo estas reposições feitas seguindo um esquema de dias e produtos (e.g. medicamentos são repostos todas as 2<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup>-feiras).

Nos dias específicos, o TDT imprime a ficha de requisição existente no sistema informático para cada serviço e dirige-se para cada um dos serviços exceto a Urgência e o SO, fazendo contagem manual dos produtos de cada lista e verificando as faltas de cada produto, sendo estas anotadas na ficha de requisição. Assim que as fichas são preenchidas, o TDT regressa ao Serviços Farmacêuticos e prepara a medicação tendo em consideração o stock do armazém e as faltas dos stocks nivelados, que é depois levada pelo TDT para os respetivos stocks nivelados. Durante o estágio tive a oportunidade de realizar todo este procedimento. Para além disto, periodicamente são verificados os prazos de validade dos medicamento presentes nos stocks

#### 8.4 Distribuição por Serviço Ambulatório

para que sejam removidos aqueles cujo prazo de validade já tenha terminado ou se encontre próximo do limite.

Para além dos stocks nivelados, o serviço de Urgência e o SO possuem um carro onde são colocadas caixas com o seu stock nivelado, existindo também uma lista para cada um destes serviços. A diferença em relação aos anteriores é que nos Serviços Farmacêuticos encontra-se um destes carros e nos serviços pode-se encontrar um com a mesma composição, existindo uma rotatividade dos carros a cada 2/6<sup>a</sup>-feira, garantindo assim que os serviços possuam sempre um stock mínimo. No caso dos carros de emergência que existem nos serviços do hospital e no stock das ambulâncias (principalmente as do Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM)) o stock é controlado pelas equipas de enfermagem, fazendo estas o pedido de falta (usando as fichas de requisição), onde os Serviços Farmacêuticos encarregam-se de fazer chegar os pedidos ao serviços.

##### 8.3.1 Hospital Sousa Martins

Considerando as dimensões deste hospital e das suas funções, o HSM possui duas diferenças em relação à situação do HNSA. A primeira deve-se ao facto de todos os stocks serem controlados usando os pedidos de requisição, não indo nenhum membro dos Serviços Farmacêuticos às enfermarias verificar o estado do stocks sempre que exista uma falta.

A segunda e principal diferença deve-se às funções que este hospital desempenha. Sendo a unidade principal do distrito da Guarda, este hospital é responsável pela manutenção dos stocks dos centros de saúde de toda a ULS G, EPE. Esta manutenção é feita da mesma forma que nos serviços, mas a reposição é mensal, i.e., a cada semana um ou mais centros de saúde terá a medicação preparada para transporte, sendo preparada a medicação tendo sempre em consideração as fichas de reposição que cada centro envia.

#### 8.4 Distribuição por Serviço Ambulatório

Nesta corrente de distribuição são fornecidos os medicamentos aos doentes em ambulatório, i.e. doentes que não se encontram internados, porém continuam a ser monitorizados quanto à sua situação clínica nas consultas externas de especialidade do Hospital. Esta situação leva a surgir uma necessidade de se garantir uma vigilância e controlo da adesão à terapêutica devido às consequências da falta da adesão e muitas vezes, devido aos custos elevados que esta medicação possui e que é comparticipada a 100% quando dispensados pelos Serviços Farmacêuticos Hospitalares [1,2].

Os medicamentos presentes neste sector correspondem a medicação de cedência gratuita que se encontra legislada por diversas fontes que se encontram referidas no Anexo B.6 [10]. É importante referir que, devido às consultas existentes no hospital, grande parte das patologias presentes nesse anexo não são contempladas no HNSA.

A dispensa destes medicamentos tem começo com o doente a dirigir-se à Zona de Atendimentos

dos Serviços Farmacêuticos. Nesta zona, o farmacêutico pode facilmente falar com o doentes, num ambiente de privacidade, prestando todo o auxílio necessário. Assim que o doente chegue, o farmacêutico começa por procurar se existe alguma receita armazenada, já que os doentes entregam as suas receitas para que estas fiquem nos Serviços Farmacêuticos. No caso do doente entrar pela primeira vez, o farmacêutico explica o procedimento normal que o doente deverá fazer para cada medicação, seja esta um injetável ou uma formulação oral, realçando os efeitos secundários que poderá sofrer e respondendo às questões que o doente tiver. No caso de doentes recorrentes, são feitas questões mais relacionadas com a deteção dos efeitos secundários e avaliação da *compliance* do doente.

Em casos excecionais, a cedência gratuita de medicamentos pode ocorrer na eventualidade do hospital possuir um medicamento que seja necessário para o doente e que este pode facilmente ser adquirido nas farmácias comunitárias, porém, devido a uma falta de stock, estas não possuem esse medicamento. A cedência deste medicamento apenas pode ser realizada desde que o doente apresente a receita médica com um carimbo de três farmácias locais em como estas garantem não possuir esse mesmo medicamento.

Para todas as situações, o farmacêutico tem de colocar no verso da receitas os dados do produto que vai dispensar como:

- Denominação Comum Internacional (DCI);
- Dosagem;
- Quantidade dispensada;
- Validade;
- Lote,

sendo assinado e datado pelo farmacêutico a saída, algo que tive a oportunidade de realizar. Imediatamente abaixo é colocado o número do BI/CC e assinado pela pessoa que levanta a medicação, devendo-se identificar caso não seja o doente a levantar o medicamento (grau de parentesco ou se é o cuidador). Devido a questões de controlo e logística, a medicação é apenas dada para um período de 1 mês ou para uma utilização, no caso de injetáveis com longos períodos entre administrações.

Após a saída do doente, a receita será fotocopiada caso esta possua mais medicação ainda por dispensar, sendo a original colocada com as restantes receitas e a cópia usada como anexo aos ficheiros de saída do fármaco. Com esta cópia são colocadas as saídas em 3 (ou 4 no caso dos biológicos) sistemas, os quais tive a oportunidade de verificar e de introduzir os dados:

- **Ficha Excel<sup>®</sup> do doente** – onde se encontram os dados do doente, o histórico pessoal de diagnóstico e medicações que o doente já tomou ou ainda se encontra a tomar e onde se indica a data da saída do medicamento, a quantidade e quem o dispensou;
- **Mapa de Serviço** – onde se indica o doente, medicamento dispensado, quantidade e data de dispensa;
- **Ficha de registos obrigatórios** – de acordo com o legislado na **Portaria n.º 48/2016**, os medicamentos usados na artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática,

## 8.5 Distribuição de Medicamentos sujeitos a Controlo Especial

artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas têm que ser enviados mensalmente para o INFARMED, I.P. indicando os dados dos doentes e medicamentos dispensados [11];

- **Sistema informático** – é necessário dar saída do medicamento colocando-se o medicamento, o doente e o médico prescritor, ficando a fotocópia da receita anexada a este documento, sendo estes armazenados em dossiers por classe de medicamento ou serviço e por trimestre.

Como legislado pelos pontos 2 e 3 do **Artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 13/2009, de 12 de Janeiro**, os Serviços Farmacêuticos podem dispensar, na presença de receita médica, certos medicamentos para tratamento no período pós-operatório de situações de cirurgia de ambulatório, sendo esta medicação dispensada apenas durante um período não superior a 7 dias após a cirurgia, tal como indicado pelo ponto 4 do mesmo artigo [12]. Nestas situações a receita é manuscrita, devendo-se contactar o médico prescritor em caso de dúvida.

## 8.5 Distribuição de Medicamentos sujeitos a Controlo Especial

### 8.5.1 Medicamentos Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados são, como o nome indica, produtos que derivam do sangue ou plasma humanos o que faz com que estes produtos acarretem as mesmas precauções que o sangue humano para transfusões na medida em que estes produtos possuem um elevado risco de contaminação, podendo originar consequências nefastas como a transmissão de doenças infecciosas. Estas características levam a que estes produtos possuam um grau elevado de monitorização.

Tal como outros produtos farmacêuticos de controlo acrescentado, os hemoderivados são regulamentados por uma legislação própria onde a respetiva conduta está regulada pelo **Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro**, onde se encontra indicado que as requisições devem ser realizadas através do impresso próprio da INCM – Modelo nº 1804 – que possui duas páginas – Via Farmácia (Anexo B.7) e Via Serviço (Anexo B.8) [13].

A requisição começa com o preenchimento do Modelo nº 1804 – Via Farmácia, sendo este preenchido pelo médico prescritor e encaminhado para os Serviços Farmacêuticos. Neste documento, o médico preenche os quadros A (dados do doente – normalmente coloca-se a vinheta de identificação) e B (hemoderivado requisitado e a justificação) mais os dados referentes ao médico prescritor e o hospital/serviço. Sempre que se detete algum erro ou inconsistência estas devem ser esclarecidas com o médico. Após a validação por parte do farmacêutico, este preenche o quadro C onde coloca o medicamento e quantidades dispensadas, bem como o laboratório fornecedor, o lote e código do respetivo certificado emitido pelo INFARMED, I.P. (Anexo B.9). Cada unidade do hemoderivado sai dos Serviços Farmacêuticos com uma etiqueta de identificação do doente e com a requisição.

No serviço, a equipa de enfermagem irá preencher o quadro D da Via Serviço com as admi-

nistrações, colocando o fragmento da etiqueta do produto onde se encontra o campo de lote do produto. Assim que as unidades do hemoderivado sejam consumidas ou caso o doente não necessite de mais unidades, o documento e excedentes regressam aos Serviços Farmacêuticos para que sejam arquivados os documentos (Via Farmácia fica nos Serviços Farmacêuticos e Via Serviço fica no arquivo do doente) e retificadas as unidades a dar saída no sistema informático.

### 8.5.2 Estupefacientes e Psicotrópicos

Como referido anteriormente, os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos são medicamentos que se encontram sujeitos a legislação específica, passando pela sua identificação no **Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro** [8] e pelo controlo deste medicamentos seguindo as normas e usando os Anexos X (Anexo B.10 deste documento) impressos pela INCM, que se encontram na **Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho** [9]. Este possui os seguintes campos:

- **Serviço** – Código interno do serviço onde o medicamento se encontra;
- **Dados do Medicamento:**
  - DCI;
  - Forma farmacêutica;
  - Dosagem;
  - Código FHNM do medicamento;
- **Dados de Administração** – Dados referentes ao doente, dose administrada, por quem e quando. Estes dados são preenchidos pelos enfermeiro, enquanto os restantes campos supramencionados são preenchidos pelos Serviços Farmacêuticos.

Conforme referido anteriormente, estes medicamentos encontram-se guardados em armários fechados à chave, quer nos Serviços Farmacêuticos, quer nas enfermarias. Nos enfermarias, existe um pequeno stock destes medicamentos que se encontram acompanhados por um Anexo X para cada  $n$  unidades de cada medicamento, que serão consumidos à medida que o médico prescreve para os diversos doentes do serviço e registados estes consumos no referido Anexo correspondente. Estes Anexos são enviados para os Serviços Farmacêuticos ou recolhidos por um farmacêutico quando este faz as visitas de rotina aos diversos serviços.

Nos Serviços Farmacêuticos, quando chegam os Anexos X dos diversos serviços, são preparados novos Anexos X com as mesmas quantidades e com o mesmo tipo de medicamento que existiam nos Anexos X que regressaram. Logo que os anexos estejam preparados são colocados perto do cofre para que sejam retirados as unidades necessárias para cumprir o pedido, colocando no sistema informático a requisição dos medicamentos. Assim que esta requisição seja concluída no sistema, sai a folha de registo que acompanha os medicamentos e os Anexos até aos serviços. Neste local, o enfermeiro chefe ou o seu representante assina a folha de registo e verificam-se os Anexos e as unidades dos medicamentos. A ficha de registo regressa aos Serviços Farmacêuticos onde é verificada, introduzida num ficheiro *Excel*® originando desta forma um duplo controlo dos stocks destes medicamentos – ficheiros *Excel*® e sistema informático. Em múltiplas ocasiões tive a oportunidade de preencher estes Anexos, levá-los aos Serviços e colocar nos ficheiros *Excel*®,

## 8.5 Distribuição de Medicamentos sujeitos a Controlo Especial

ficheiros estes que facilitaram a avaliação dos stocks destes medicamentos que também tive a oportunidade de realizar.

### 8.5.2.1 Hospital Sousa Martins

O esquema referido anteriormente é igualmente usado no HSM porém existe uma diferença relevante. Neste hospital o Anexo X da **Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho [9]** é apenas usado para as benzodiazepinas e os restantes possuem um anexo desenhado pelo hospital, existindo assim o seguinte esquema:

- Anexo B.10 – usado para as benzodiazepinas;
- Anexo B.11 – usado para psicotrópicos;
- Anexo B.12 – usado para estupefacientes.

### 8.5.3 Metadona

O HNSA encontra-se inserido no Programa de Substituição com Metadona, sendo este coordenado com o Centro de Respostas Integradas (CRI). Esta entidade possui um esquema operacional onde indivíduos com toxicoddependência são avaliados e seguidos para que seja desenhado um plano de tratamento para estes indivíduos. O HNSA integra-se neste âmbito como o local de entrega das soluções de metadona que são preparadas de acordo com a opinião médica do CRI. No hospital, todas as semanas são entregues frascos com a dose diária de metadona que duram entre 1 a 2 semanas de acordo com a disponibilidade do utente e as ordens do CRI.

Todos os utentes possuem uma ficha que é preenchida com a quantidade que se preparou para cada dia, sendo rubricados os dias onde as preparações deverão ser consumidas pelo utente. As preparações são enviadas para a sala de tratamentos do hospital onde os utentes irão receber as preparações semanais. Os frascos contendo a solução de metadona encontram-se guardados da mesma forma que os estupefacientes e psicotrópicos, sendo os frascos controlados com um sistema escrito de identificação dos lotes e das quantidades de frascos existentes. Sempre que exista um stock reduzido de frascos, é contactado o CRI para que este faça a substituição dos frascos, levando os vazios para controlo dos consumos.



# Capítulo 9

## Farmacotecnia

### 9.1 Preparação de Citotóxicos

A preparação de produtos citotóxicos e/ou biológicos requer cuidados acrescidos em relação a outras preparações devido aos perigos que estes medicamentos acarretam, fazendo com que a sua preparação seja realizada em condições muito regulamentadas. Esta manipulação ocorre sempre numa câmara de fluxo de ar laminar vertical de classe II-B com filtros HEPA. Esta câmara possui um fluxo de ar que origina uma pressão negativa para que qualquer aerossol formado durante a manipulação nunca chegue ao utilizador. A pressão da sala limpa (onde se encontra a câmara) é de pressão negativa, encontrando-se esta ligada a uma antecâmara onde se encontra o equipamento de vestiário, sendo possível visualizar a sala limpa através de janelas de visualização sem juntas ou dobras, de vidro temperado ou laminado, fechado hermeticamente. Todo o material tem como destino a sala limpa tendo que passar através duma caixa de passagem com portas de encerramento mecânico, permitindo apenas a abertura de uma porta de cada vez. Apesar de no momento da redação deste relatório não existir um controlo biológico, de temperatura, pressão e humidade, devido a obras, estes controlos encontram-se programados e contemplados nos protocolos internos de qualidade, para serem executados assim que forem praticáveis, tal como regulamentado [4].

Todos os dias, durante a manhã, chegam à farmácia por via eletrónica as prescrições médicas com as designações e quantidades de cada fármaco a ser preparado. Estes dados são passados ou confirmados com as fichas individuais de preparação onde ficam registados:

- Nome do Doente;
- Idade;
- Peso;
- Altura;
- Superfície Corporal;
- Diagnóstico;
- Ciclo a decorrer;
- Fármacos:
  - Designação;
  - Dose;
  - Volume correspondente;
  - Volume total a administrar;
  - Tempo de Perfusão.

Com estes dados colocados nas fichas, todos os valores são confirmados e validados pelo farmacêutico, tendo por base os protocolos dos ciclos de citotóxicos e os dados do doente. Concluído este processo, são criadas as etiquetas, em duplicado, com os dados de identificação do doente

e do citotóxico usado, onde uma das etiquetas será usada para rotular o preparado e a outra é usada para as fichas de registo de preparação diárias. Estando todos os pedidos validados e registados, são colocados na caixa de passagem todos os fármacos necessários, tal como as soluções de diluição (e.g. glucose, NaCl) após a sua pulverização com etanol a 70%. Estes fármacos e soluções encontram-se em armários específicos, onde os fármacos (citotóxicos, anticorpos monoclonais e fatores de crescimento de ambas as linhagens hematopoiéticas) estão num armário fechado como referido anteriormente e as soluções situam-se noutra armário dedicado a esse material.

Dentro da antecâmara e após se realizar a troca da roupa por pijamas não estéreis e da lavagem das mãos no exterior, são colocados os protetores do calçado, touca, máscara de filtração de partículas FFP3, luvas (após lavagem com solução desinfetante), bata esterilizada de plástico resistente [4], entrando depois na sala limpa. Dentro desta sala, é recebido o conteúdo da caixa de passagem, procedendo-se à preparação dos citotóxicos. Aqui, um farmacêutico e um TDT realizam a preparação dos citotóxicos, preparação esta que teve oportunidade de visualizar e executar, sendo cada preparação sempre validada pelo farmacêutico. A preparação é feita dentro da câmara de fluxo de ar laminar vertical classe II-B (que é limpa com alguma antecedência à preparação) com um campo descartável de elevada absorção e impermeável do lado que contacta com a superfície de trabalho da câmara, para assim ser mais fácil conter derrames, equipamento estéril e pulverizado previamente com etanol 70% (e.g. seringas, spikes, ampolas). Após a preparação, todos os citotóxicos são revestidos com papel de alumínio e colocados as etiquetas de identificação, tal como uma etiqueta com o sinal de perigo e a palavra “citotóxico”, sendo posteriormente colocados em sacos e conseqüentemente em malas de transporte para evitar derrames. Estando todos os citotóxicos preparados, estes são colocados na caixa de passagem e procede-se à limpeza da câmara e à colocação de todos os produtos usados em sacos para serem incinerados. Concluída a operação, os operacionais saem da sala e removem o equipamento que é descartado.

Com as embalagens dos produtos usados (e.g. caixas de armazenamento), são registados os produtos consumidos por doente, sendo colocada a quantidade consumida e o lote do produto para registo das saídas e registos para controlo de qualidade.

### 9.2 Preparação de Nutrição Parentérica

O internamento dos doentes pode dever-se a múltiplas razões e durante o tratamento estes podem encontrar-se de tal forma debilitados que a sua nutrição pode ficar comprometida. Neste sentido, é necessário fornecer uma nutrição equilibrada com o objetivo de se prevenir a ocorrência da mal-nutrição ou corrigir-se a mal-nutrição pré-existente.

Tendo em consideração as necessidades nutricionais dos doentes, a indústria possui uma grande gama de bolsas pré-preparadas contendo três compartimentos selados (soluções de glucose, lípidos e aminoácidos) que são “rompidos” aquando da preparação para a administração das

bolsas. Cada tipo de bolsa possui uma composição específica de nutrientes, facilitando assim a preparação e controlo da administração das bolsas.

A estas bolsas são aditivados certos componentes que seriam instáveis caso fizessem parte da composição inicial das bolsas (e.g. vitaminas) de acordo com as necessidades dos doentes e de acordo com as instruções fornecidas pelos laboratórios que produzem estas bolsas. Em ambos os hospitais, estas bolsas são reconstituídas nos serviços, pelas equipas de enfermagem e aquando da proximidade à hora de administração, levando ao facto que não me foi possível observar a reconstituição destas bolsas, onde apenas foi exequível o envio dos componentes necessários para a preparação das bolsas.

## 9.3 Preparação de Fórmulas Magistrais Não Estéreis

Em casos muito concretos, é necessária a administração de um medicamento com componentes muito específicos que pode não existir a nível industrial e que é essencial para responder às exigências do quadro clínico dos doentes. Nesta situação, são preparados manipulados não estéreis pelos Serviços Farmacêuticos.

Estas preparações são realizadas em áreas isoladas das zonas mais movimentadas dos Serviços Farmacêuticos ou em áreas com o mínimo de movimentação para garantir que não existe contaminação da preparação, seguindo sempre as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados que se encontram aprovadas pela **Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho** [14].

A preparação dos manipulados começa após a prescrição médica chegar aos Serviços Farmacêuticos, sendo esta realizada por um farmacêutico ou por um TDT. Com o pedido, é impressa uma das fichas de preparação (e.g. Anexo B.13) que é preenchida no sistema com os dados do doente/serviço, lotes dos produtos que vão ser manipulados, lote do manipulado, data, entre outros.

Estas fichas foram padronizadas por mim durante o decorrer do estágio para garantir uma uniformização destas, sendo usadas como guias de preparação e como fichas de registo para o passo de validação, como local de registo da conformidade das propriedades organolépticas e outras entre a preparação e o esperado, dependendo do manipulado, onde este passo final é sempre realizado por um farmacêutico.

Com o manipulado preparado e acondicionado, é impresso o rótulo (e.g. Anexo B.14) que possui dados referentes à composição, lote, validade atribuída, doente/serviço e cuidados a ter com o manipulado, rótulo este que também foi padronizado por mim durante o decorrer do estágio. Este é depois encaminhado para o serviço que requisitou o manipulado sendo a ficha guardada com o registo de saída das matérias-primas num dossier que possui os registos de todos os manipulados produzidos e todos os certificados das matérias-primas que são usados na preparação dos diversos manipulados. Durante o decorrer do estágio procedi à preparação de diversos manipulados, que foram posteriormente validados por um farmacêutico.

## 9.4 Reembalagem

Devido às necessidades dos doentes e para simplificar o trabalho dos Serviços Farmacêuticos e das Enfermarias aquando da preparação/administração da dose unitária, os Serviços Farmacêuticos podem ter que fracionar medicamentos (e.g. comprimidos) ou apenas rotular unidades que possuam uma forma farmacêutica com um tamanho diminuto que impossibilite a colocação de um rótulo de dose unitária ou que podem ser facilmente perdidos. Neste sentido, são reembalados os medicamentos usando duas abordagens:

- Reembalagem Manual – HNSA;
- Reembalagem Automática – HSM.

### 9.4.1 Reembalagem Manual

No HNSA, os medicamentos são reembalados manualmente nas mangas de reembalagem sendo estes fracionados ou colocados ainda no seu blister individual dentro das frações da manga que são previamente cortadas. Estas mangas são seladas com uma máquina específica garantindo a preservação do medicamento. A estas frações são colocadas etiquetas com:

- DCI e Dosagem seguindo o esquema de cores referido anteriormente para a rotulagem das unidades da dose unitária;
- Lote original;
- Validade atribuída;
- Laboratório do produto original.

Durante o estágio tive a oportunidade de realizar este procedimento a diversos medicamentos.

### 9.4.2 Reembalagem Automática

No HSM, os medicamentos são reembalados usando uma máquina automática. Neste equipamento, são programados os dados referentes ao DCI, dosagem, lote atribuído, validade atribuída, os quais serão impressos no verso da manga. Esta é colocada no equipamento e numa secção superior são colocados as fracções do medicamento para que estes sejam inseridos nas mangas.

Em ambos os casos, são feitos registos da manipulação indicando a quantidade de medicamento manipulado, dados referentes a esse medicamento como laboratório e lote e dados do produto manipulado como a quantidade total com uso, validade atribuída e registo de lote interno (HSM), algo que realizei durante o estágio.

Como a reembalagem implica muitas vezes a remoção do medicamento do seu acondicionamento de origem (e.g. blister), isto origina uma alteração nas condições de conservação sendo então necessário ser atribuído uma validade que corresponde a um período de 6 meses para além da data de manipulação. Exceção a esta regra são os casos onde o medicamento não é removido do sistema de conservação ou os casos onde a validade original do medicamento corresponde a um período inferior aos 6 meses à data da manipulação, sendo assim atribuída a validade original.

# Capítulo 10

## Ensaio Clínicos e Farmacovigilância

### 10.1 Ensaio Clínicos no Hospital

Na procura por medicamentos cada vez mais eficazes, os laboratórios investem enormes recursos para o desenvolvimento destes medicamentos, sendo essencial que estes sejam sujeitos a ensaios em humanos para garantir a sua segurança e eficácia quando estes se encontrarem à venda no público. Neste panorama, o farmacêutico integra-se em ensaios clínicos que irão decorrer no interior do hospital, ficando este responsável pela receção, armazenamento e dispensa dos medicamentos experimentais.

No HSM, são realizados ensaios clínicos pontuais que têm início após reuniões com o promotor. Nestas reuniões são entregues os dados da farmácia para avaliação da possibilidade da realização do ensaio como valores recolhidos da temperatura e humidade, áreas técnicas existentes, bem como o circuito que o medicamento irá ter dentro da farmácia. Do lado do promotor, são recebidos os protocolos para a realização do ensaio clínico. Os ensaios têm início quando ambas as partes chegam a um acordo e o ensaio é autorizado pela Comissão de Ética e pelo Conselho de Administração do Hospital (é de se ter em consideração que qualquer ensaio clínico que chega a esta fase já se encontra aprovado pela **Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)**).

Dentro dos Serviços Farmacêuticos, os medicamentos dos ensaios encontram-se armazenados numa área à parte dos restantes medicamentos para garantir que não exista a possibilidade de trocas entre os medicamentos de ensaios clínicos e os de uso comum, encontrando-se armazenados de acordo com as instruções do promotor. Quando os participantes do ensaio recebem a medicação, estes são informados pelo farmacêutico da sua posologia e da necessidade de trazer as embalagens vazias (e.g. blisters vazios ou frascos que possuam sistemas de monitorização do consumo). Os participantes podem também ser questionados quanto ao consentimento de recolha de amostras biológicas para que sejam feitas monitorizações farmacocinéticas, sendo toda esta informação referida anteriormente registada para controlo do ensaio.

Os farmacêuticos devem também estar atentos aos possíveis efeitos secundários que possam ocorrer da aplicação do medicamento e comunicar ao promotor qualquer efeito que seja detetado. Na eventualidade de serem detetados SUSAR's (**Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction**) ou SAR's (**Serious Adverse Reaction**) estes são comunicados ao promotor e à CEIC e restantes comissões do hospital para ser deliberada a continuação do ensaio. O promotor terá também de comunicar a estas entidades e à **EudraVigilance** (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance).

## 10.2 Farmacovigilância

Todos os anos entram no mercado novos medicamentos que procuram solucionar situações que antes não possuíam resposta ou esta era insuficiente para as resolver. Apesar destes medicamentos serem testados previamente à sua introdução no mercado, é neste que os medicamentos são realmente postos à prova em relação à sua utilidade e/ou às interações que possam existir e antes não eram expectadas durante o seu desenvolvimento. Neste quadro, é de grande importância que qualquer **Reação Adversa ao Medicamento (RAM)** seja comunicada às autoridades competentes (INFARMED, I.P.) para que a situação possa ser avaliada e seja determinada uma resposta ponderada (e.g. remoção do medicamento do mercado, adição da informação no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo).

É o dever de qualquer farmacêutico, como profissional de saúde, participar sempre que possível na notificação das suspeitas de RAM. Esta notificação é feita usando o documento do Anexo B.15, devendo este ser enviado para o INFARMED, I.P., estando o farmacêutico sempre disponível para responder a qualquer dúvida referente à notificação.

# Capítulo 11

## Farmácia e Farmacocinética Clínica

### 11.1 Farmácia Clínica

O conceito de farmácia clínica trouxe ao contexto da farmácia hospitalar uma nova realidade, fazendo com que esta passasse “*de fabricante e dispensador de medicamentos*” e se tornasse num “centro de intervenção farmacêutica” tendo sempre como principal prioridade o doente e as formas de lhe prestar os melhores cuidados farmacêuticos. O farmacêutico exerce, portanto, “*uma intervenção farmacêutica baseada no doente e na melhor maneira de lhe dispensar os cuidados farmacêuticos com os menores riscos possíveis*”. Esta intervenção é possível com a inserção do farmacêutico nas equipas clínicas para que este possa acompanhar diretamente o doente e prestar apoio permanente aos médicos e enfermeiros que o acompanham [2].

No HNSA, o farmacêutico visita diariamente os serviços onde recolhe informações sobre os doentes e presta aconselhamento aos médicos sobre alterações à medicação (e.g. transição da via de administração para *per os*, reavaliação da terapêutica antibiótica), onde tive a oportunidade de assistir a essas intervenções. No HSM, o farmacêutico insere-se em reuniões de equipas multidisciplinares onde são discutidas as condições dos doentes, as abordagens que estão a ser realizadas e que deverão ser executadas. Neste papel, o qual assisti, o farmacêutico presta informações quanto à medicação em vigor e recolhe dados que justifiquem a abordagem terapêutica.

### 11.2 Farmacocinética Clínica

Tendo em consideração que cada doente possui um organismo e quadro clínico único, não é de estranhar que, para o mesmo esquema de administração, cada doente irá responder de uma forma diferenciada quando este é sujeito a fármacos com uma janela terapêutica estreita e que possuem a potencialidade de originar efeitos adversos graves. Desta forma, é essencial usar todas as ferramentas disponíveis para que os efeitos adversos não ocorram ou, caso estes ocorram, que sejam na mais diminuta extensão.

Esta avaliação é feita tendo em consideração a janela terapêutica do fármaco a ser administrado e parâmetros biológicos do doente que são colocados no software específico (PKS), exemplificado na Figura 11.1. Esta avaliação começa com um pedido por parte do médico, onde são pedidas amostras de sangue do doente para que estas sejam avaliadas em termos de parâmetros bioquímicos (e.g. creatinina) e as concentrações plasmáticas a tempos específicos (tempo determinado tendo em consideração o fármaco a ser avaliado). Com estes valores laboratoriais, o farmacêutico coloca estes parâmetros no *software* e este determina a necessidade ou não de alterações ao esquema padrão de administração do fármaco, sendo estas informações remetidas

para o médico prescriptor para que sejam feitas as alterações, se necessário. Na ULS G, EPE são monitorizados a gentamicina e a vancomicina.

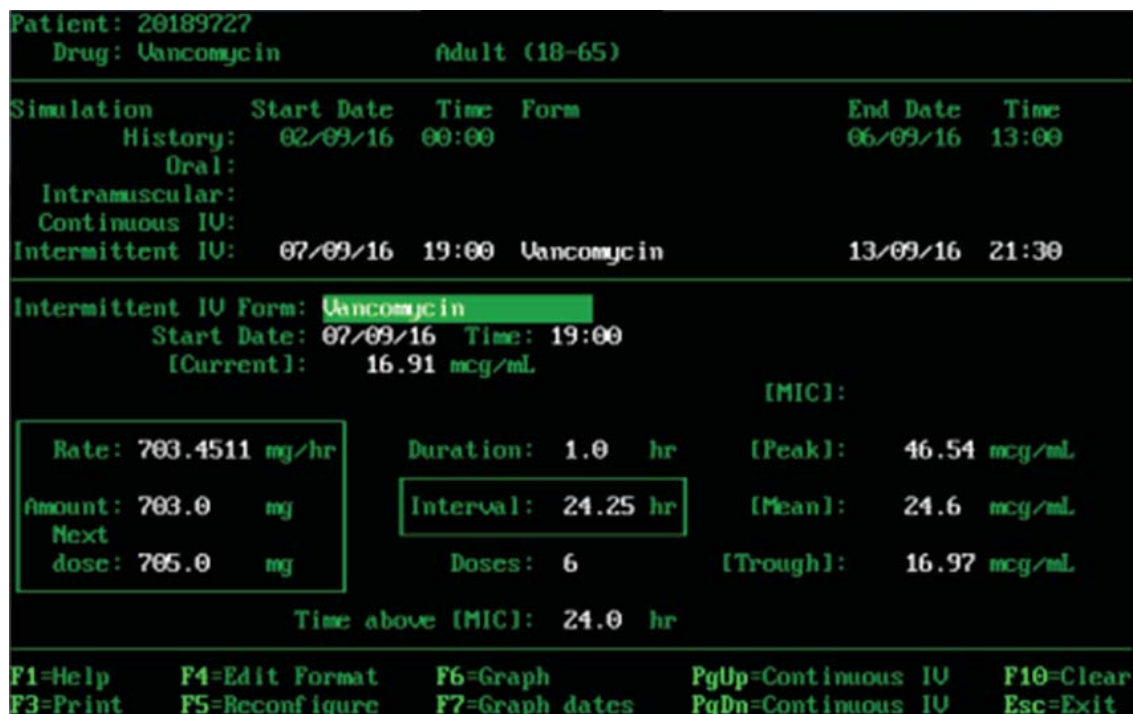


Figura 11.1: Exemplo de um caso inserido no PKS.

No Anexo B.16 encontram-se os documentos de instrução dos tempos de recolha para cada uma destes fármacos e no Anexo B.17 a ficha que fica nos Serviços Farmacêuticos com o histórico de monitorização do doente.

# Capítulo 12

## Comissões Técnicas

### 12.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) é uma das comissões mais importantes para o correto funcionamento de qualquer unidade de saúde. Esta comissão tem origem no **Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003** [15]. Tendo em consideração este mesmo Despacho: “...A Comissão de Farmácia e Terapêutica é constituída no máximo por seis membros, sendo metade médicos e metade farmacêuticos... Compete à Comissão de Farmácia e Terapêutica:

- a) Actuar como órgão de ligação entre os serviços de acção médica e os serviços farmacêuticos;
- b) Elaborar as adendas privativas de aditamento ou exclusão ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos;
- c) Emitir pareceres e relatórios, acerca de todos os medicamentos a incluir ou a excluir no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, que serão enviados trimestralmente ao INFARMED;
- d) Velar pelo cumprimento do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e suas adendas;
- e) Pronunciar-se sobre a correcção da terapêutica prescrita aos doentes, quando solicitado pelo seu presidente e sem quebra das normas deontológicas;
- f) Apreciar com cada serviço hospitalar os custos da terapêutica que periodicamente lhe são submetidas, após emissão de parecer obrigatório pelo director dos serviços farmacêuticos do hospital;
- g) Elaborar, observando parecer de custos, a emitir pelo director dos serviços farmacêuticos, a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos serviços de acção médica;
- h) Propor o que tiver por conveniente dentro das matérias da sua competência.”

Durante a realização do estágio tive a oportunidade de assistir a uma reunião desta comissão.

### 12.2 Comissão de Ética para a Saúde

A Comissão de Ética para a Saúde (CES) tem origem no **Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio** [16] e tendo em consideração o **ponto 1 do Artigo 2.º** do mesmo Decreto-Lei “Às CES têm uma composição multidisciplinar e são constituídas por sete membros, designados de entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos, juristas, teólogos, psicólogos, sociólogos ou profissionais de outras áreas das ciências sociais e humanas.”. As alíneas do **ponto 1 do Artigo 6.º** do mesmo Decreto-Lei define as competências desta comissão:

- a) “Zelar, no âmbito do funcionamento da instituição ou serviço de saúde respectivo, pela salvaguarda da dignidade e integridade humanas;
- b) Emitir, por sua iniciativa ou por solicitação, pareceres sobre questões éticas no domínio das atividades da instituição ou serviço de saúde respectivo;
- c) Pronunciar-se sobre os protocolos de investigação científica, nomeadamente os que se refiram a ensaios de diagnóstico ou terapêutica e técnicas experimentais que envolvem seres humanos e seus produtos biológicos, celebrados no âmbito da instituição ou serviço de saúde respectivo;
- d) Pronunciar-se sobre os pedidos de autorização para a realização de ensaios clínicos da instituição ou serviço de saúde respectivo e fiscalizar a sua execução, em especial no que respeita aos aspetos éticos e à segurança e integridade dos sujeitos do ensaio clínico;
- e) Pronunciar-se sobre a suspensão ou revogação da autorização para a realização de ensaios clínicos na instituição ou serviço de saúde respectivo;
- f) Reconhecer a qualificação científica adequada para a realização de ensaios clínicos, relativamente aos médicos da instituição ou serviço de saúde respectivo;
- g) Promover a divulgação dos princípios gerais da bioética pelos meios julgados adequados, designadamente através de estudos, pareceres ou outros documentos, no âmbito dos profissionais de saúde da instituição ou serviço de saúde respectivo.”

### 12.3 Comissão de Controlo de Infeção

A Comissão de Controlo de Infeção (CCI) encontra-se regulada pelo Despacho do Diretor-Geral de Saúde de 23 de Agosto de 1996, publicado no Diário da República n.º 246, II Série, de 23 de Outubro de 1996, sendo resumido na Circular Normativa n.º 18/DSQC/DSC, de 15 de Outubro de 2007 [17]. De acordo com esta circular, “A CCI deve integrar na sua composição: um núcleo executivo, um núcleo de apoio técnico e um consultivo e um núcleo de membros dinamizadores ou elos de ligação. Os profissionais a integrar estes núcleos são nomeados pelo Órgão de Gestão da unidade de saúde, de entre aqueles que manifestem competências, sensibilidade e interesse por esta temática. [...] Compete aos Órgãos de Gestão, através da CCI, cumprir as estratégias consignadas no PNCI (Plano Nacional de Controlo de Infeção), designadamente:

- Elaborar o Plano Operacional de Prevenção e Controlo de Infeção e implementar um sistema de avaliação das acções empreendidas;
- Implementar políticas e procedimentos de prevenção e controlo da infecção, e monitorizá-las através de auditorias periódicas. Proceder à revisão trienal das normas e sempre que surjam níveis de evidencia que o justifiquem;
- Conduzir a vigilância epidemiológica (VE) de acordo com os programas preconizados pelo PNCI e as necessidades das unidades de saúde;
- Investigar, controlar e notificar surtos de infecção, visando a sua efectiva prevenção;
- Monitorizar os riscos de infecção associados a novas tecnologias, dispositivos, produtos e

### 12.3 Comissão de Controlo de Infeção

*procedimentos;*

- *Colaborar com o serviço de aprovisionamento na definição de características de material e equipamento clínico e não clínico com implicações no controlo e prevenção das Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde;*
- *Proceder, em articulação com os serviços de Higiene, Segurança e Saúde no Trabalho e de Gestão de Risco, à avaliação do risco biológico em cada serviço e desenvolver recomendações específicas, quando indicado;*
- *Participar no planeamento e acompanhamento da execução de obras a fim de garantir a adequação à prevenção das Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde;*
- *Participar no desenvolvimento e monitorização de programas de formação, campanhas e outras acções e estratégias de sensibilização;*
- *Participar e apoiar os programas de investigação relacionados com as Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde, a nível nacional e internacional.”*



## Bibliografia

- [1] Ordem Dos Farmacêuticos, editor. *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*. 1999.
- [2] Maria Helena Lamas Brou, José António L. Feio, Eduardo Mesquita, Rosa Maria P. F. Ribeiro, Maria Cecília Mendonça Brito, Célia Cravo, and Edetilde Pinheiro. *Manual de Farmácia Hospitalar*. Gráfica Maiadouro, 2005.
- [3] Elisa Dinis, Miriam Capoulas, and Vasco Neves. *Manual de Gases Medicinais*. 2012.
- [4] Ordem dos Farmacêuticos, editor. *Manual de Preparação de Citotóxicos*. 2013.
- [5] Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, do Ministério da Saúde, 2006.
- [6] Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de Fevereiro, do Ministério da Saúde, 2013.
- [7] Deliberação n.º 1546/2015, de 6 de Agosto, do Ministério da Saúde - INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., 2015.
- [8] Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, do Ministério da Justiça, 1993.
- [9] Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho, da Presidência do Conselho de Ministros e Ministério da Saúde, 1998.
- [10] Dispensa Exclusiva em Farmácia Hospitalar de Medicamentos 100% Comparticipados, 2016.
- [11] Portaria n.º 48/2016, de 22 de Março, do Ministério da Saúde, 2016.
- [12] Decreto-Lei n.º 13/2009, de 12 de Janeiro, do Ministério da Saúde, 2009.
- [13] Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro, dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, 2000.
- [14] Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, do Ministério da Saúde, 2004.
- [15] Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003, do Ministério da Saúde, 2003.
- [16] Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio, do Ministério da Saúde, 1995.
- [17] Circular Normativa n.º 18/DSQC/DSC, de 15 de Outubro de 2007, da Direcção-Geral da Saúde – Ministério da Saúde, 2007.



# III

## Avaliação de Ciclo de Estudos no âmbito da A3ES

<b>13</b>	<b>A A3ES</b> .....	<b>89</b>
13.1	Composição	
13.2	A Avaliação	
13.3	Estudantes	
<b>14</b>	<b>Avaliação do Ciclo de Estudos</b> .....	<b>91</b>
	<b>Bibliografia</b> .....	<b>92</b>



# Capítulo 13

## A A3ES

Tendo em consideração a situação das instituições portuguesas, o XVII Governo Constitucional de Portugal tomou a decisão de criar uma agência que fosse capaz de se responsabilizar pelos procedimentos de garantia de qualidade do Ensino Superior e inserir Portugal no sistema europeu de garantia da qualidade do Ensino Superior, após o relatório de avaliação do sistema de ensino superior português, preparado pela OCDE, tendo também em consideração o relatório preparado pela ENQA (*European Association for Quality Assurance in Higher Education*) sobre a garantia da qualidade do ensino superior em Portugal e os *Standards and Guidelines for Quality Assurance in the European Higher Education Area*. A agência criada foi a **Agência de Avaliação e Acreditação do Ensino Superior – A3ES**, sendo considerada de “*direito privado, dotada de personalidade jurídica e reconhecida como de utilidade pública*” [1].

### 13.1 Composição

A A3ES possui uma rede de órgãos que garantem o bom funcionamento da instituição sendo eles:

- Conselho de curadores;
- Conselho de administração;
- Conselho fiscal;
- Conselho de revisão;
- Conselho consultivo.

As funções e constituição de cada um destes conselhos encontra-se descrito no **Decreto-Lei n.º 369/2007, de 5 de Novembro** [1], onde em suma, os conselhos devem garantir que a agência consiga-se manter funcional e que todas as avaliações e respectivos pareceres emitidos no resultados dessas mesmas avaliações possam ter credibilidade, isto é, possuam uma base racional e demonstrada para a decisão, sendo esta tomada em plena consciência por especialistas na área em avaliação.

### 13.2 A Avaliação

A avaliação começa com a própria instituição a realizar uma auto-avaliação, sendo assim constituída uma Comissão de Auto-avaliação, que deverá produzir, numa fase inicial, uma análise SWOT. A prática desta análise irá permitir à instituição ter uma ideia sobre o curso e como este se encontra desenhado em função dos objectivos que a instituição colocou quando plano o curso. Após a análise SWOT, a Comissão deverá reflectir sobre as respostas dadas na análise e como podem aperfeiçoar o curso com base nestas respostas [2].

Do lado da A3ES, será constituída uma Comissão que será responsável pela avaliação que irá começar por analisar o documento entregue pela instituição referentes aos relatórios de auto-avaliação. Após a análise será preparada a visita, sendo esta um dos momentos cruciais para a avaliação [2].

Durante a visita, a Comissão de Avaliadores irá conhecer os espaços onde o curso é leccionado e os principais intervenientes no curso, sendo realizadas reuniões com os seguintes:

- Docentes;
- Estudantes;
- Pessoal não docente;
- Graduados;
- Empregadores;
- Outras entidades que possam ser relevantes.

Após a visita, a Comissão de Avaliação irá reunir-se com o intuito de trocar impressões para que possa ser elaborado o relatório final que será entregue na Agência para validação final [2].

### 13.3 Estudantes

Os estudantes inserem-se no processo de avaliação ao encontrarem-se em “*ambos os lados da moeda*” ou seja, os alunos conseguem integrar as Comissões de Auto-avaliação e de Avaliação. Desta forma, os estudantes podem dar uma valiosa ajuda para cada um destes lados. Participando nas Comissões de Auto-avaliação, os estudantes podem ser elementos valiosos para a identificação de problemas com a estrutura do curso ou como as cadeiras são leccionadas, podendo também evidenciar pontos fortes que podem ser explorados durante a avaliação [2]. Encontrando-se do lado das Comissões de Avaliação Externa (CAE), os estudantes podem ser elementos importantes para detectar situações onde os restantes membros da comissão não ponderaram devido a não se encontrarem no estatuto de estudante. Para além de trazer uma visão diferente da situação, o estudante-avaliador pode ser uma ponte entre a Comissão de Avaliação e membros do corpo estudantil da instituição avaliada facilitando a comunicação entre ambas as partes e conseguindo respostas que um especialista da área poderia não conseguir [2]. Neste contexto, os estudantes devem e são inseridos nas Comissões para mais facilmente se conseguir chegar a uma conclusão, após a avaliação da instituição, através da apreciação de todos os documentos e entrevistas por diversas e diferentes perspectivas.

# Capítulo 14

## Avaliação do Ciclo de Estudos

Durante o decorrer da Unidade Curricular Estágio, fui convocado para a integração de uma CAE que iria realizar a avaliação do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas numa instituição de Ensino Superior, instituição esta que não podia ter relações nos últimos 2 anos [2] com os membros da CAE.

Durante esta avaliação são realizadas reuniões com diversos intervenientes inseridos no ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas de forma a conseguir-se uma visão generalizada do ciclo de estudos, podendo-se desta forma realizar a avaliação com todos os elementos necessários para que a decisão tomada seja sustentada e com sugestões para melhorias. Neste sentido, foram realizadas reuniões com as seguintes entidades:

- Responsável da instituição e responsável do estabelecimento de ensino;
- Responsáveis do ciclo de estudos e dos Conselhos Científico e Pedagógico;
- Comissão de Auto-Avaliação do ciclo de estudos;
- Docentes do ciclo de estudos;
- Entidades externas com parcerias com o ciclo de estudos;
- Representantes dos estudantes;
- Graduados do ciclo de estudos;
- Pessoal não-docente;
- Estudantes integrados em Comissões com funções administrativas do ciclo de estudos.

As reuniões permitem à CAE uma visão mais realista da realidade do ciclo de estudos, permitindo também responder às dúvidas que resultaram da leitura do relatório de Auto-Avaliação ou a detalhes que não foram bem desenvolvidos no relatório.

Com as reuniões concluídas e com uma visitada às instalações realizada, é comunicado aos representantes da instituição e do ciclo de estudos os pontos que a comissão apontou como positivos ou que necessitam de ser visitados durante a decisão final. Esta decisão irá ser realizada após conferência entre os membros da CAE, onde o curso pode ser creditado durante um determinado período de tempo com pontos a corrigir, não ser acreditado ou receber acreditação para o período máximo.



## Bibliografia

- [1] Decreto-Lei n.º 369/2007, de 5 de Novembro do Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior, 2007.
- [2] Agência de Avaliação e Acreditação do Ensino Superior. *Manual de Avaliação*. 2013.



# IV

## Anexos

<b>A</b>	<b>Anexos da Parte I</b> .....	<b>97</b>
A.1	Valores de <i>docking</i>	
<b>B</b>	<b>Anexos da Parte II</b> .....	<b>99</b>
B.1	Impresso Interno de Introdução de Novos Medicamentos	
B.2	Pedido AUE	
B.3	Justificação Clínica AUE	
B.4	Anexo VII — INCM	
B.5	Stock Nivelado de Enfermaria	
B.6	Medicamentos comparticipados a serem distribuídos em Serviço de Ambulatório	
B.7	Modelo nº 1804 Via Farmácia — INCM	
B.8	Modelo nº 1804 Via Serviço — INCM	
B.9	Certificado do INFARMED, I.P. para Hemoderivados	
B.10	Anexo X — INCM	
B.11	Anexo Psicotrópicos — HSM	
B.12	Anexo Estupefacientes — HSM	
B.13	Ficha de Preparação de Manipulado não Estéril — HNSA	
B.14	Rótulo de Manipulado não Estéril — HNSA	
B.15	Formulário de Notificação de RAM's	
B.16	Instruções para a recolha das amostras para monitorização	
B.17	Registo Individual da monitorização de fármacos	



# Apêndice A

## Anexos da Parte I

### A.1 Valores de *docking*

Tabela A.1: Valores de *docking* dos compostos analisados.

Composto	Conformações									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cianidina	-9,37	-9,33	-9,25	-9,13	-9,04	-8,86	-8,83	-8,57	-8,56	-8,55
	135,79	144,45	164,78	204,54	237,67	318,87	334,61	524,87	534,76	536,51
Delfinidina	-9,27	-9,15	-9,13	-9,12	-9,09	-9,06	-9,05	-9,01	-9,01	-9,00
	159,49	195,77	201,54	207,79	216,24	228,50	231,92	247,43	247,71	254,01
Peonidina	-9,00	-8,79	-8,78	-8,56	-8,46	-8,39	-8,37	-8,34	-8,17	-7,73
	254,50	257,49	363,90	533,85	631,38	716,86	733,42	766,42	1,03	2,14
Rosinidina	-8,86	-8,63	-8,60	-8,21	-7,72	-7,44	-7,26	-7,22	-7,20	-7,19
	319,33	474,08	498,93	958,28	2,18	3,50	4,77	5,08	5,29	5,36
Leucocianidina	-8,55	-8,48	-8,46	-8,34	-8,22	-8,11	-7,98	-7,87	-7,62	-7,61
	544,45	604,95	634,39	772,70	936,73	1,13	1,41	1,17	2,58	2,63
Leucodelfinidina	-8,78	-8,77	-8,64	-8,41	-8,34	-8,33	-8,30	-8,29	-8,17	-7,83
	368,05	369,96	464,11	684,55	775,72	783,59	824,92	842,22	1,02	1,81
Luteolina	-9,09	-9,05	-8,90	-8,86	-8,64	-8,63	-8,53	-8,50	-8,46	-8,36
	218,34	233,34	298,22	318,98	463,42	473,77	563,09	591,11	628,20	740,81
Tricetina	-9,56	-9,46	-9,46	-9,42	-9,35	-9,33	-9,27	-9,24	-9,15	-9,15
	97,54	116,08	116,15	125,35	140,18	144,49	159,94	167,71	195,48	196,81
Chrysoeriol	-8,82	-8,78	-8,69	-8,65	-8,59	-8,59	-8,58	-8,55	-8,48	-8,47
	339,82	368,42	427,72	455,83	501,45	502,85	510,73	543,39	603,60	614,11
Velutina	-8,65	-8,65	-8,65	-8,65	-8,63	-8,63	-8,63	-8,62	-8,61	-8,61
	453,13	458,00	458,01	455,86	468,88	473,46	475,54	484,16	488,89	492,50
Aromadendrina	-8,44	-8,38	-8,36	-8,30	-8,29	-8,20	-8,19	-8,12	-8,10	-8,01
	652,35	717,64	740,08	818,49	843,03	980,11	997,99	1,12	1,15	1,34
Taxifolina	-9,17	-8,64	-8,52	-8,52	-8,48	-8,34	-8,34	-8,33	-8,33	-8,23
	190,11	460,91	566,08	567,68	603,39	768,57	771,38	789,82	789,85	932,46

Quercetina	-9,18	-8,88	-8,82	-8,78	-8,66	-8,65	-8,65	-8,56	-8,51	-8,42
	186,17	310,59	342,94	364,54	452,21	459,07	457,91	527,85	574,67	669,98
Miricetina	-9,40	-9,31	-9,30	-9,28	-9,16	-9,13	-8,91	-8,79	-8,70	-8,66
	128,25	149,61	152,21	157,56	194,43	202,28	292,35	363,20	418,68	449,15
Isorhamnetina	-9,11	-8,66	-8,64	-8,64	-8,63	-8,50	-8,44	-8,39	-8,38	-8,25
	210,43	448,96	460,90	466,56	473,96	590,89	648,75	702,20	720,05	895,17
Rhamnazina	-9,13	-8,72	-8,69	-8,69	-8,42	-8,14	-7,86	-7,85	-7,59	-7,55
	203,51	408,86	424,15	430,11	678,69	1,08	1,73	1,76	2,75	2,94
Catequina	-9,44	-9,41	-9,23	-8,96	-8,94	-8,94	-8,72	-8,40	-8,36	-8,33
	119,54	126,07	170,29	269,16	279,90	280,80	406,91	692,73	739,46	777,96
Epicatequina	-9,39	-9,31	-9,28	-8,94	-8,80	-8,67	-8,44	-8,35	-8,34	-8,32
	131,79	150,08	156,49	281,85	353,68	438,22	653,89	762,52	774,19	792,44
Luteoforol	-8,88	-8,80	-8,59	-8,41	-8,41	-8,41	-8,36	-8,35	-8,35	-8,29
	309,13	352,70	505,08	680,07	681,85	686,43	751,05	754,39	763,13	834,66
Apiforol	-8,68	-8,64	-8,59	-8,45	-8,44	-8,40	-8,40	-8,39	-8,20	-8,15
	436,84	465,89	504,67	639,33	654,21	694,92	696,88	702,22	976,54	1,06
Daidzeína	-8,16	-8,13	-8,11	-8,07	-8,01	-7,98	-7,98	-7,98	-7,98	-7,97
	1,04	1,09	1,14	1,22	1,34	1,41	1,41	1,42	1,42	1,43
Genisteína	-8,06	-8,05	-8,05	-8,00	-7,96	-7,92	-7,91	-7,91	-7,91	-7,90
	1,24	1,26	1,26	1,38	1,47	1,56	1,58	1,59	1,59	1,62
Neostigmina	-7,91	-7,91	-7,87	-7,83	-7,83	-7,81	-7,81	-7,78	-7,77	-7,77
	1,59	1,59	1,71	1,83	1,83	1,87	1,88	1,98	2,01	2,03

Legenda:

Composto	Energia de ligação kcal mol <sup>-1</sup>	
	<i>k<sub>i</sub></i>	<i>k<sub>l</sub></i>
	nM	μM

# Apêndice B

## Anexos da Parte II

### B.1 Impresso Interno de Introdução de Novos Medicamentos



SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

INTRODUÇÃO DE NOVOS MEDICAMENTOS / DISPOSITIVOS

PROCESSO Nº \_\_\_\_ / \_\_\_\_

VISTO DA ADMINISTRAÇÃO

<b>SOLICITA-SE A INTRODUÇÃO:</b>	
NOME GENÉRICO: _____	
DOSAGEM: _____	
FORMA TERAPÊUTICA: _____	
RAZÕES PELAS QUAIS SOLICITA A INTRODUÇÃO DO MEDICAMENTO/DISPOSITIVO:	
_____	
_____	
_____	
_____	
SERVIÇO: _____	DATA: ____ / ____ / ____
O DIRECTOR DE SERVIÇO: _____	

<b>PARECER DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS:</b>	
_____	
_____	
_____	
_____	
_____	
PREÇO UNITÁRIO (S/IVA): _____ IVA: ____ CONSUMO PREVISÍVEL: _____	
O RESPONSÁVEL DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: _____ / /	

<b>PARECER DA COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA:</b>	
_____	
_____	
_____	
A COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA: _____ / /	

Figura B.1: Impresso Interno de Introdução de Novos Medicamentos a serem avaliados pela CFT.

## B.2 Pedido AUE

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO EXCEPCIONAL MEDICAMENTOS DE USO HUMANO <i>IMPRESSO DE USO OBRIGATÓRIO PELOS REQUERENTES</i>			
<p><b>Exm.º, Senhor</b>  <b>Presidente do Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.</b>                      Pretende esta entidade licenciada para a aquisição directa de medicamentos, ao abrigo do disposto na alínea a) do artigo 92.º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, na sua actual redacção, solicitar <b>AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO EXCEPCIONAL</b> para o medicamento abaixo indicado, ao abrigo do despacho:</p>			
<b>Deliberação n.º 1546/2015</b>			
<p><b>a) Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido</b> <input type="checkbox"/></p>		<p><b>b) Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico</b> <input type="checkbox"/></p> <p><b>SIGLA DO DOENTE:</b>  <b>SEXO:</b> FEMININO <input type="checkbox"/> MASCULINO <input type="checkbox"/>  <b>OBTIDO CONSENTIMENTO INFORMADO</b> <input type="checkbox"/></p>	
<p>Por se tratar de um medicamento que não possui <b>AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO (AIM)</b> em Portugal e se destinar a doentes em tratamento neste estabelecimento de saúde, com vista a satisfazer as necessidades para o próximo <b>ano de.....</b>, solicito a V. Ex.º. se digne autorizar a sua utilização especial, nos seguintes termos:</p>			
<b>Requerente:</b>			
<b>Morada:</b>			
<b>Código postal:</b>	<b>Tel S.F.:</b>	<b>Fax S.F.:</b>	
<b>V/ N.º de Pedido:</b>	<b>V/data:</b>		
<b>Nome do medicamento:</b>			
<b>Substância(s) Activa(s):</b>			
<b>Forma farmacêutica:</b>			
<b>Dosagem:</b>	<b>Pertence ao F.H.N.M.:</b>		<b>SIM</b> <input type="checkbox"/> <b>Não</b> <input type="checkbox"/>
<b>Quantidade:</b>	<b>Apresentação:</b>		
<b>Preço por unidade (c/IVA):</b>	<b>Estimativa/Despesa (c/IVA):</b>		
<b>Títular da A.I.M.:</b>	<b>País da A.I.M.:</b>		
<b>Fabricante:</b>	<b>País/fabrico:</b>		
<b>Libertador de lote*:</b>	<b>País/lib. de lote*:</b>		
<b>Distribuidor do país de procedência:</b>	<b>País/Procedência:</b>		
<b>Distribuidor em Portugal*:</b>	<b>Alfândega*:</b>		
<p><input type="checkbox"/> <b>Derivado do Plasma</b>      <input type="checkbox"/> <b>Alergeno</b>      <input type="checkbox"/> <b>Vacina</b>      <input type="checkbox"/> <b>Radiofármaco</b></p>			
<p><input type="checkbox"/> <b>INSTRUÇÃO AO ABRIGO DO ARTIGO 12.º DA DELIBERAÇÃO N.º 1546/2015.</b>                      Documentação enviada ao INFARMED pelo requerente ou por outra entidade _____ juntamente com a AUE n.º _____ autorizada para o ano _____.*</p>			
<p><input type="checkbox"/> <b>PEDIDO DE ALTERAÇÃO DA QUANTIDADE</b> inicialmente requerida na AUE n.º _____, autorizada em ____/____/____                      Justificação: _____</p>			
<p><input type="checkbox"/> <b>Aceito, para efeitos do previsto no artigo 9.º Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de Setembro, que as comunicações com o INFARMED no âmbito do presente pedido sejam feitas através das seguintes caixas electrónicas: <a href="mailto:aeu@infarmed.pt">aeu@infarmed.pt</a> do INFARMED e _____ ( e-mail) do requerente;</b></p>			
<p><input type="checkbox"/> <b>Igualmente aceito que as comunicações por correio electrónico feitas nos termos do parágrafo anterior, independentemente da indicação dos nomes dos colaboradores de ambas as entidades que, em concreto, as elaboraram, revestem valor probatório e a respectiva autoria é atribuída à parte remetente;</b></p>			
<p><input type="checkbox"/> <b>As comunicações feitas nos termos dos parágrafos anteriores, consideram-se recebidas pelo seu destinatário no segundo dia útil posterior ao seu envio, sendo suficiente para prova de envio o "print" retirado do sistema do seu remetente donde conste a data e hora de envio.</b></p>			
<p><b>Assinatura do Director Clínico</b> (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):</p>			

\* Se aplicável

Este impresso pode ser fotocopiado  
 Data da última actualização: 15-12-2015.

Figura B.2: Documento de requisição de AUE.

## B.3 Justificação Clínica AUE

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO EXCECIONAL Alínea a) artigo 92.º JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA			
Estabelecimento de saúde:			
Serviço proponente:			
<b>Deliberação n.º 1546/2015</b>			
a) – Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido	<input type="checkbox"/>	b) – Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico	<input type="checkbox"/>
Nome do medicamento:			
Substância(s) Activa(s):	Pertence ao F.H.N.M.:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
Dosagem:	Apresentação:		
Quantidade:			
Indicações Terapêuticas para as quais se pretende o medicamento e posologia:			
Estratégia terapêutica para a situação em causa:			
Listagem de terapêuticas alternativas existentes no mercado e motivos da sua inadequação à situação em análise:			
Fundamentação científica da utilização do medicamento:			
<b>A PREENCHER APENAS NO CASO DE SE TRATAR DE UM PEDIDO AO ABRIGO DA ALÍNEA B) SUPRACITADA</b>			
Está a decorrer, na instituição, algum ensaio clínico envolvendo este medicamento?	SIM *	<input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
* Justificação da impossibilidade de inclusão em ensaio clínico:			
Provas experimentais preliminares de eficácia e segurança que façam pressupor a actividade do medicamento na situação clínica em causa:			
Número de doentes a tratar:			
Dose diária por doente:			
Duração prevista para o tratamento:			
Quantidade total de medicamento a utilizar:			
Identificação dos Doentes:			
Assinatura do Director de Serviço (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):			

Este impresso pode ser fotocopiado

Figura B.3: Documento para Justificação de AUE.

B.4 Anexo VII – INCM

**Anexo VII**

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Nota de Encomenda N.º \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

(Nos termos do art. 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro.)

Requisita-se a \_\_\_\_\_

Substâncias activas e suas preparações				Quantidade	
Número de código	Designação	Forma farmacéutica	Dosagem	Pedida	Fornecida

Carimbo da entidade requisitante	Director Técnico ou Farmacêutico Responsável,  _____ N.º de insc. na O. F. [             ] Data ____ / ____ / ____ _____ (assinatura legível)
Carimbo da entidade fornecedora	Director Técnico,  _____ N.º de insc. na O. F. [             ] Data ____ / ____ / ____ _____ (assinatura legível)

Modelo n.º 1506 (Exclusivo da INCM, S. A.)

Figura B.4: Anexo VII para pedido de Estupefacientes e Psicotrópicos – INCM.

## B.5 Stock Nivelado de Enfermaria



Figura B.5: Exemplo de Stock Nivelado de uma Enfermaria do HNSA. A. — Stock de medicamentos. B. — Stock em maior detalhe.

## B.6 Medicamentos comparticipados a serem distribuídos em Serviço de Ambulatório

Tabela B.1: Patologias e Legislação correspondente.

Patologia Especial	Legislação
Artrite reumatoide Espondilite anquilosante Artrite psoriática Artrite idiopática juvenil poliarticular Psoríase em placas	Portaria n.º 48/2016, de 22 de março
Fibrose quística	Disp. 24/89, de 2/2
Doentes insuficientes crónicos e transplantados renais	Dispacho n.º 3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho n.º 11619/2003, de 22/05, Despacho n.º 14916/2004, de 02/07, Retificação n.º 1858/2004, de 07/09, Despacho n.º 25909/2006, de 30/11, Despacho n.º 10053/2007 de 27/04 e Despacho n.º 8680/2011 de 17/06
Doentes insuficientes renais crónicos	Dispacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03
Indivíduos afetados pelo VIH	Dispacho n.º 6716/2012
Deficiência da hormona de crescimento na criança; Síndrome de Turner; Perturbações do crescimento; Síndrome de Prader-Willi Terapêutica de substituição em adultos	Dispacho n.º 12455/2010, de 22/07
Esclerose lateral amiotrófica (ELA)	Dispacho n.º 8599/2009, de 19/03, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16/10
Síndrome de Lennox-Gastaut	Disp. 13 622/99, de 26/5
Paraplegias espásticas familiares Ataxias cerebelosas hereditárias, nomeadamente a doença de Machado-Joseph	Dispacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20/9
Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal alogénico	Dispacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
Profilaxia da rejeição aguda do transplante cardíaco alogénico	Dispacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
Profilaxia da rejeição aguda do transplante hepático alogénico	Dispacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
Doentes com hepatite C	Portaria n.º 158/2014, de 13/02, alterada pela Portaria n.º 114-A/2015, de 17/02, Portaria n.º 216-A/2015, de 14/04 e pela Portaria n.º 146-B/2016, de 12 de maio.
Esclerose múltipla (EM)	Dispacho n.º 11728/2004, de 17/05; alterado pelo Despacho n.º 5775/2005, de 18/02, Rectificação n.º 653/2005, de 08/04, Despacho n.º 10303/2009, de 13/04, Despacho n.º 12456/2010, de 22/07, Despacho n.º 13654/2012, de 12/10 e Despacho n.º 7468/2015, de 07/07
Doentes acromegálicos	Disp. n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Rectificação n.º 652/2005, de 06/04
Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa	Dispacho n.º 9767/2014, de 21 de julho
Hiperfenilalaninemia	Dispacho n.º 1261/2014, de 14/01

## B.7 Modelo nº 1804 Via Farmácia – INCM

Número de série 1492558 VIA FARMÁCIA



**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
**REQUISICÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**  
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos<sup>(\*)</sup>)

HOSPITAL \_\_\_\_\_  
 SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico \_\_\_\_\_  
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Identificação do doente**  
(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)

Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

**QUADRO A**

---

**REQUISICÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** (a preencher pelo médico)

Hemoderivado \_\_\_\_\_  
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência \_\_\_\_\_ Duração do tratamento \_\_\_\_\_

Diagnóstico/Justificação Clínica \_\_\_\_\_

**QUADRO B**

---

**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ ° (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Farmacêutico \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

(\*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante (Assinatura) \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

**I. Instruções relativas à documentação:**

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

**VIA SERVIÇO** – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

**VIA FARMÁCIA** – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;


b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada

placho n.º 1051/2000 (2.º série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000.

Figura B.6: Modelo nº 1804 Via Farmácia impresso pela INCM.

B.8 Modelo nº 1804 Via Serviço – INCM

Número de série 1492558 VIA SERVIÇO



**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
**REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**  
*(Arquivar no processo clínico do doente)*

HOSPITAL \_\_\_\_\_  
SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico _____ <i>(Nome legível)</i> N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	<b>Identificação do doente</b> <i>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>  Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.	<b>QUADRO A</b>
---	---	-----------------

**REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** *(a preencher pelo médico)*

Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____	<b>QUADRO B</b>
--	-----------------

**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ *"(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)"*

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Farmacêutico \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

*(\*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante *(Assinatura)* \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_



**REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO** *(a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração<sup>(\*)</sup>)*

Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.º Mec.

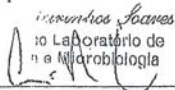
*(\*) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento.*

Figura B.7: Modelo nº 1804 Via Serviço impresso pela INCM.

## B.9 Certificado do INFARMED, I.P. para Hemoderivados

 <b>GOVERNO DE PORTUGAL</b> MINISTÉRIO DA SAÚDE	 Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
<b>MEDICAMENTOS DERIVADOS DO SANGUE OU DO PLASMA HUMANO</b> <b>CERTIFICADO DE AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO DE LOTE</b> <b>CERTIFICADO N.º: 05116-CAUL</b>	
N.º do Lote	11177901
Nome Comercial	TachoSil
Dosagem - Quantidade	5,5 mg/cm <sup>2</sup> + 2 U.I./cm <sup>2</sup> - 1 unidade
Substância(s) ativa(s)	Fibrinogénio humano + Trombina humana
N.º de Unidades do lote	1768
Embalagem(*)	Blister
Número de A.I.M. (**)	5119680
Identificação e endereço do Titular de A.I.M. ou seu representante legal	Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda Av. Torre de Belém, N.º 19, 1.º E 1400-342 Lisboa
<small>(*) "5 th Edition List of Standard Terms 2004", EIQM</small>	
<small>(**) Autorização de Introdução no Mercado</small>	
Prazo de Validade do Lote	30-09-2018
Data do Certificado Europeu de Libertação de Lote	23-12-2015
Data da recepção da totalidade da documentação no INFARMED, I.P.	01-02-2016

Analizada a documentação bastante para satisfazer os requisitos técnicos de avaliação consignados no Guia Técnico de Libertação de Lotes de Vacinas e Hemoderivados ("Official Control Authority Batch Release of Biological Medicinal Products for Human Use - OCABR"), o Laboratório de Biologia e Microbiologia da Direção de Comprovação da Qualidade nada tem a objetar à aprovação para utilização do presente lote.  
 Nota: Apenas é verificado quanto ao conteúdo e não quanto à forma o constante do Art.º 105 do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.

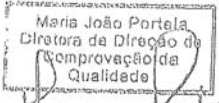
  
 do Laboratório de Biologia e Microbiologia  
 Diretor do Laboratório de Biologia e Microbiologia

Por subdelegação de competência nos termos do Despacho 11967/2006 (2ª série), de 9 de Maio publicado em Diário da República n.º 108 série II de 5 de Junho de 2006 e tendo em consideração o resultado da avaliação supra,

**APROVA-SE PARA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA**

o lote do medicamento acima identificado.

Data de Aprovação: 02-02-2016

  
 Diretora da Direção de Comprovação de Qualidade

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.  
 Parque de Saúde de Lisboa - Av. do Brasil, 53  
 1749-004 Lisboa - Portugal

oc03/04 - LAB-PEG/09 Página 1 de 1

Figura B.8: Exemplo de um certificado do INFARMED, I.P. para Hemoderivados.

B.10 Anexo X – INCM

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º \_\_\_\_\_

**Anexo X**

Serviços Farmacêuticos do

SERVICÓ SALA Código \_\_\_\_\_


Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		<i>Total</i>			<i>Total</i>	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____  Recebido por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____
---	---	--

Figura B.9: Anexo X para controlo de Estupefacentes e Psicotrópicos – INCM.

## B.11 Anexo Psicotr3picos — HSM



**HOSPITAL DE SOUSA MARTINS**  
SERVIÇOS FARMACÉUTICOS

FICHA DE CONTROLO DE  
**PSICOTRÓPICOS**

SERVIÇO \_\_\_\_\_

Nº

**MEDICAMENTO**

CÓDIGO

DESIGNAÇÃO

FÓRMULA FARMACÉUTICA

**QUANTIDADE**

ENTREGA

FARMACÉUTICA(O)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

RECEBIMENTO

ENFERMEIRA(O)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

DEVOLUÇÃO

ENFERMEIRA(O)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ENTREGA

FARMACÉUTICA(O)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

OBS. \_\_\_\_\_

USO EXCLUSIVO NOS SERVIÇOS FARMACÉUTICOS

---

FICHA DE CONTROLO DE  
**PSICOTRÓPICOS**

HOSPITAL SOUSA MARTINS

SERVIÇO \_\_\_\_\_

Nº

MEDICAMENTO: \_\_\_\_\_

FORM. FARM. \_\_\_\_\_ QUANT. \_\_\_\_\_

RECEBI \_\_\_\_\_

NOME \_\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ H \_\_\_\_\_

Nº	DATA	PROC. CLÍN. / CAMA	DOENTE	AUT.ª MÉDICA	DOSE	HORA	RUBRICA ENFERMEIRA	B.º
1								9
2								8
3								7
4								6
5								5
6								4
7								3
8								2
9								1
10								0


NO CASO DE INUTILIZAÇÃO DA DOSE, ESCREVA DETALHADAMENTE O FACTO, UTILIZANDO O VERSO DESTA FICHA

Mod. 276 SF - H.S.M.

OBS. \_\_\_\_\_

Figura B.10: Anexo de controlo de Psicotr3picos do Hospital Sousa Martins.

B.12 Anexo Estupefacientes – HSM



Ministério da Saúde  
U.L.S. Guarda, E.P.E.

SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

FICHA DE CONTROLO DE  
**ESTUPEFACIENTES**

Nº

MEDICAMENTO

SERVIÇO

CÓDIGO

DESIGNAÇÃO

FÓRMULA FARMACÊUTICA

QUANTIDADE

**ENTREGA**

FARMACÊUTICA(O)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**RECEBIMENTO**

ENFERMEIRA(O)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**DEVOLUÇÃO**

ENFERMEIRA(O)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**ENTREGA**

FARMACÊUTICA(O)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

OBS.: \_\_\_\_\_ USO EXCLUSIVO NOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

---

FICHA DE CONTROLO DE  
**ESTUPEFACIENTES**

U.L.S. GUARDA, E.P.E.

Nº

MEDICAMENTO: \_\_\_\_\_

FORM. FARM. \_\_\_\_\_ QUANT. \_\_\_\_\_

RECEBI \_\_\_\_\_

NOME \_\_\_\_\_

SERVIÇO \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ H \_\_\_\_\_

Nº	DATA	PROC. CLÍN. / CAMA	DOENTE	AUT.ª MÉDICA	DOSE	HORA	RUBRICA ENFERMEIRA	B.º
1								9
2								8
3								7
4								6
5								5
6								4
7								3
8								2
9								1
10								0

NO CASO DE INUTILIZAÇÃO DA DOSE, ESCREVA DETALHADAMENTE O FACTO, UTILIZANDO O VERSO DESTA FICHA.

U.L.S.G.,E.P.E. - Mod. - 275- Raul direito U.Lda

OBS.: \_\_\_\_\_

Figura B.11: Anexo de controlo de Estupefacientes do Hospital Sousa Martins.

## B.13 Ficha de Preparação de Manipulado não Estéril – HNSA



## Ficha de Preparação

Serviços Farmacêuticos

Medicamento Manipulado: **BETAMETASONA 0,1% + ÁCIDO FUSÍDICO 2%**

Teor em substâncias activas : 100 g contem 666,7 mg de Ácido Fusídico e 33,3 mg de Betametasona

Forma farmacêutica: Pomada

Quantidade a preparar: 90 g

Número do Lote: xx/xx

Data de preparação: xx/xx/20xx

Matérias - primas	N.º do Lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml ou unidades)	Quantidade Calculada	Quantidade pesada
Ácido Fusídico 2% pmd				33,3 g	30 g	30 g
Betametasona 0,1% pmd				33,3 g	30 g	30 g
Vaselina Sólida				33,3 g	30 g	30 g

## Preparação

1. Desinfetar toda a área circundante que vai estar envolvida no processo de manipulação, bem como, utensílios e mãos do manipulador.
2. Pesar rigorosamente as quantidades indicadas para cada componente.
3. Misturar os componentes de forma a obter uma mistura homogénea e uniforme.
4. Acondicionar.
5. Rotular.

Aparelhagem usada: Balança, espátulas e pedra mármore.

Tipo de embalagem: Caixa plástica

Capacidade da embalagem: 200 g

Condições de conservação: Proteger da luz, calor e humidade

Prazo de utilização: 1 mês

## Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado
Características organolépticas		
Uniformidade de massa		

Aprovado  Rejeitado 

Nome do prescriptor:

Nome do doente:

Serviço:

Rúbrica do Operador	Rúbrica do Farmacêutico	Data

Figura B.12: Exemplo de ficha de Preparação de Manipulado não Estéril do Hospital Nossa Senhora da Assunção.

## B.14 Rótulo de Manipulado não Estéril – HNSA

**Betametasona 0,1% + Ácido Fusídico 2%**

**Composição:**

Ácido Fusídico 2% pmd	30 g
Betametasona 0,1% pmd	30 g
Vaselina Sólida	30 g

**USO CUTÂNEO**

Proteger da Luz, Calor, Humidade  
Não ingerir

<b>Lote:</b> xx/xx	<b>Serviço:</b>
<b>Preparado a:</b> xx/xx/20xx	<b>Prazo de Utilização:</b> dias

Hospital N.ª S.ª da Assunção – Serviços Farmacêuticos




Figura B.13: Exemplo de Rótulo de Manipulado não Estéril do Hospital Nossa Senhora da Assunção.

## B.15 Formulário de Notificação de RAM's

GOVERNO DE PORTUGAL MINISTÉRIO DA SAÚDE		SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos Profissionais de Saúde				infarmed Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde I.P.	
Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa						<b>CONFIDENCIAL</b>	
<b>A. Reação adversa a medicamento (RAM)</b>							
Descrição	Data início <sup>1</sup>	Data fim	Duração RAM se < 1 dia				
	/ /	/ /	h	min			
	/ /	/ /	h	min			
	/ /	/ /	h	min			
	/ /	/ /	h	min			
Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação) <sup>2</sup> grave? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, porque considera grave? <input type="checkbox"/> Resultou em morte / / / <input type="checkbox"/> Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Colocou a vida em risco <input type="checkbox"/> Causou anomalias congénitas <input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou internamento <input type="checkbox"/> Outra <sup>3</sup> (especifique em F.)							
Tratamento da reação adversa:							
<b>B. Medicamento(s) suspeito(s)</b>							
Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim	
#1							
#2							
O medicamento foi suspenso devido à reação <input type="checkbox"/> A reação melhorou após suspensão <input type="checkbox"/> Ou manteve-se <input type="checkbox"/> Houve redução da posologia (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Suspeita de interação <sup>4</sup> entre medicamentos (especificar em F.) <input type="checkbox"/> O mesmo fármaco foi reintroduzido <input type="checkbox"/> Ocorreu reação adversa idêntica quando da reintrodução <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores a outros fármacos <input type="checkbox"/>							
Considera a relação casual: <input type="checkbox"/> Definitiva (certa) <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável							
<b>C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (e outro tipo de produtos)</b>							
Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim		
#3							
#4							
#5							
#6							
#7							
<b>D. Doente</b>							
Iniciais do nome	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	Peso	Kg	Altura	cm		
Data de nascimento	/ /	Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s)					
Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)? <input type="checkbox"/> Cura <input type="checkbox"/> Em recuperação <input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação <input type="checkbox"/> Morte sem relação com a reação <input type="checkbox"/> Cura com sequelas <input type="checkbox"/> Desconhecida <input type="checkbox"/> Morte com possível relação com a reação							
<b>E. Profissional de saúde</b>							
Nome							
Profissão				Especialidade			
Local de trabalho							
Contactos* <input type="checkbox"/> Telefone/Telemóvel <input type="checkbox"/> e-mail							
Data		Assinatura					
/ /							

Figura B.14: Formulário de Notificação de Reações Adversas ao Medicamento para profissionais de saúde – Frente.



## B.16 Instruções para a recolha das amostras para monitorização

### Doseamento de Gentamicina

1º Doseamento se DOSE MÚLTIPLA DIÁRIA: na 4ª toma (determinar vale e pico)

1º Doseamento se DOSE ÚNICA DIÁRIA: na 1ª toma (determinar pico e às 8 -12 horas após terminar a perfusão)

Tempo de Perfusão: 30 minutos

Tempo de Recolha para VALE: 5 - 30 minutos antes da perfusão

Tempo de Recolha para PICO: 30 minutos após terminar a perfusão

**Nota:** O horário do início da perfusão tem de ser respeitado, não podendo ser antecipado.

**A.**

Elaborado por: Célia Bidarra - Farmacéutica

30-09-2015

### Doseamento de Vancomicina

1º Doseamento: na 4ª toma (determinar vale)

1º Doseamento em perfusão contínua: 24h após a dose de carga e no membro colateral da perfusão

Tempo de Perfusão: 1 hora

Tempo de Recolha para VALE: 5 - 30 minutos antes da perfusão

**Nota:** O horário do início da perfusão tem de ser respeitado, não podendo ser antecipado.

Elaborado por: Célia Bidarra - Farmacéutica

06-10-2015

**B.**

Figura B.16: Instruções para a recolha de amostras para monitorização dos níveis séricos de fármacos em monitorização. **A.** – Doseamento de Gentamicina. **B.** – Doseamento de Vancomicina.

## B.17 Registo Individual da monitorização de fármacos

ULS da Guarda, EPE  
Serviços Farmacêuticos



### SECTOR DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

Nome: \_\_\_\_\_ Processo: \_\_\_\_\_

Serviço: \_\_\_\_\_ Cama: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ kg Altura: \_\_\_\_\_ cm \_\_\_\_\_ in Idade: \_\_\_\_\_ anos

Infeção: \_\_\_\_\_ Médico: \_\_\_\_\_

Fármaco:  Vancomicina  Aminoglicosídeo \_\_\_\_\_

Data de início: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Posologia inicial: \_\_\_\_\_ mg de \_\_\_\_ / \_\_\_\_ h (\_\_\_\_)

DATA	DOSE ATUAL (mg)	FREQUÊNCIA ATUAL (h)	CREATININA (mg/dL)	VALE (mcg/mL)	PICO (mcg/mL)	DOSE PROPOSTA (mg)	FREQUÊNCIA PROPOSTA (h)	DATA E HORA NOVO DOSEAMENTO

Suspende a : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Farmacocinética Clínica

Figura B.17: Registo Individual da monitorização de fármacos.