



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Isoformas da enzima catecol-O-metiltransferase como alvo farmacológico na doença de Parkinson

Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária

Ana Margarida Ribeiro Gonçalves

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

Orientador: Prof. Doutor Luís Passarinha

Covilhã, setembro de 2013

Aos Meus Pais e Irmão

Agradecimentos

Agradeço a todas as pessoas que verdadeiramente me apoiaram durante os últimos anos.

Resumo

Este trabalho encontra-se dividido em dois Capítulos. O Capítulo 1 aborda o estágio realizado em Farmácia Comunitária, na Farmácia Ferrer de Castelo Branco. Para além de serem descritas as instalações e a sua organização espacial, é apresentada a equipa técnica juntamente com suas funções e abordado de forma geral o sistema informático utilizado (*Sifarma 2000*). São ainda descritas as várias atividades realizadas durante o estágio, desde a elaboração de encomendas, receção e armazenamento, prestação de cuidados farmacêuticos, elaboração de medicamentos manipulados, dispensa de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, faturação, entre outros. A legislação farmacêutica, implicada na prática farmacêutica é explorada também neste capítulo.

O Capítulo 2, aborda uma revisão bibliográfica sobre as isoformas da enzima catecol-O-metiltransferase como alvo farmacológico na doença de Parkinson. A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa, na qual está envolvida a perda dos neurónios dopaminérgicos da *substancia nigra (pars compacta)*. Afeta cerca de 1% da população mundial com mais de 65 anos e pensa-se que fatores genéticos e ambientais estejam na sua origem.

A catecol-O-metiltransferase (COMT) está presente tanto em eucarióticos, como em procarióticos. É uma proteína intracelular e nos mamíferos encontra-se distribuída uniformemente pelo organismo, apresentando maior atividade no fígado, rim e trato gastrointestinal. Tem como função, o metabolismo de moléculas com estrutura catecólica biologicamente ativas, sejam elas endógenas ou exógenas. Apresenta vários polimorfismos, sendo que o polimorfismo em que está implicada a substituição de Valina por Metionina é o único em que a função é conhecida. Manifesta-se na forma de duas isoformas, a forma solúvel (S-COMT) e a forma membranária (MB-COMT), sendo a forma solúvel a mais predominante no organismo, com exceção do cérebro. Para além da distribuição no organismo, elas diferem também na localização subcelular, propriedades cinéticas, especificidade com o substrato e peso molecular.

A levodopa é considerada a terapêutica mais eficaz na doença de Parkinson, desde a década de 60. É administrada com inibidores da descarboxilase de ácidos aminados aromáticos (DAAA). Em doentes que apresentem flutuações motoras, são co-administrados inibidores da COMT. Atualmente o entacapone é o inibidor mais utilizado, no entanto, o opicapone, em Fase III dos ensaios clínicos, apresenta uma maior inibição, sendo que é necessária apenas uma única dose diária, ao contrário do entacapone.

Palavras-chave

Farmácia Ferrer, INFARMED, Doença de Parkinson, COMT, S-COMT, MB-COMT, Levodopa, Inibidores da COMT, Entacapone, Opicapone

Abstract

This work is divided in two chapters. Chapter I covers the stage held in Community Pharmacy, on Pharmacy Ferrer - Castelo Branco. Besides describing the facilities and their spatial organization, the technical team and its functions, there is an approach to the informatics system used (*Sifarma 2000*), and there are also described the various activities carried out during the stage, from the ordering process, reception and storage, providing pharmaceutical care, preparation of compounded medications, dispensing prescribed and non-prescribed medications, billing, among others. Pharmaceutical legislation, involved in pharmaceutical practice is also explored in this chapter.

Chapter 2 covers a bibliographic review on the isoforms of catechol-*O*-methyltransferase enzyme as pharmacological target in Parkinson's disease. Parkinson's disease is a neurodegenerative disease, which is involved in the loss of dopaminergic neurons of the *substantia nigra (pars compacta)*. It affects about 1% of the population over 65 years and it is thought that genetic and environmental factors are at their origin.

The catechol-*O*-methyltransferase (COMT) is present in both eukaryotic and prokaryotic. It is an intracellular protein, and in mammals is distributed uniformly throughout the body, presenting highest activity in the liver, kidney and gastrointestinal tract. Its main function is the metabolism of molecules with catechol structure biologically active, whether endogenous or exogenous. Presents several polymorphisms, where the polymorphism involved in the replacement of Valine by Methionine is the only one in which the function is known. Manifests as two isoforms, the soluble form (S-COMT) and the membrane form (MB-COMT), being the soluble form more prevalent in the body, except the brain. In addition to the distribution in the body, they also differ in subcellular localization, kinetic properties, substrate specificity and molecular weight.

Levodopa is considered the most effective therapy in Parkinson's disease, since the 60s. It is administered with decarboxylase inhibitors of aromatic amino acid (DAAA). In patients with motor fluctuations, is co-administered with COMT inhibitors. Currently entacapone is the only available inhibitor, however, opicapone, in the third Phase of clinical trials, presents a greater inhibition, in which a single daily dose is enough, unlike entacapone.

Keywords

Ferrer Pharmacy, INFARMED, Parkinson Disease, COMT, S-COMT, MB-COMT, Levodopa, COMT inhibitors, Entacapone, Opicapone

Índice

Capítulo 1 - Relatório em Farmácia Comunitária

1. Introdução	2
2. Caracterização Geral da Organização e Funcionamento da Farmácia Ferrer	2
2.1. Caracterização Exterior	2
2.2. Caracterização Interior	3
2.2.1. Caracterização da Zona Reservada ao Utente	3
2.2.2. Caracterização da Zona de Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Outros	5
2.2.3. Caracterização da Zona de Prestação de Outros Serviços	5
2.2.4. Caracterização da Zona Reservada aos Serviços Internos da Farmácia	5
2.2.4.1. Zona de Armazenamento de MSRM	5
2.2.4.2. Zona de Encomendas e Receção de Mercadorias	6
2.2.4.3. Zona de Contabilidade e Verificação do Receituário	6
2.2.4.4. Zona de Arrumações de Quantidades e Outros	6
2.2.4.5. Zona de Armazenamento de Produtos Naturais	6
2.2.4.6. Laboratório e Armazenamento de Matérias-Primas	6
2.2.4.7. Gabinete do Diretor Técnico	7
3. Instalações Sanitárias	7
4. Horário de Atendimento	7
5. Recursos Humanos	8
6. Informatização e Biblioteca Básica da Farmácia	8
7. Legislação Farmacêutica	9
8. Elaboração e Transmissão de Encomendas	9
9. Receção e Conferência de Encomendas	10
10. Receção de Matérias-Primas	11
11. Armazenamento	11
12. Controlo dos Prazos de Validade	12
13. Gestão de Devoluções	12
14. Cuidados Farmacêuticos Efetuados na Farmácia	12
14.1. Determinação de Parâmetros Bioquímicos	12
14.1.1. Glicémia	12
14.1.1.1. Aconselhamento ao Utente	14
14.1.2. Colesterol	14
14.1.2.1. Aconselhamento ao Utente	14
14.1.3. Triglicéridos	15
14.1.3.1. Aconselhamento ao Utente	15
14.2. Calibração dos Aparelhos de Determinação dos Parâmetros Bioquímicos	16
14.3. Determinação de Parâmetros Hemodinâmicos e Antropológicos	16

14.3.1. Tensão Arterial	16
14.3.1.1. Aparelho	16
14.3.1.2. Significado Clínico dos Valores	17
14.3.1.3. Aconselhamento	17
14.3.2. Peso Corporal e Altura	17
14.4. Teste de Gravidez	18
15. Outros Serviços	18
16. Medicamentos Manipulados	19
16.1. Legislação em Vigor para Medicamentos Manipulados	19
16.2. Boas Práticas de Fabrico de Manipulados	20
16.3. Preço dos Medicamentos Manipulados	20
16.4. Comparticipação dos Medicamentos Manipulados	21
16.5. Receituário dos Medicamentos Manipulados	22
17. Dispensa de MSRM	22
17.1. Validade e Autenticidade da Receita	22
17.2. Exceções	24
17.3. Acordos com o SNS e outros Organismos de Comparticipação	24
17.4. Comparticipações Especiais	24
17.5. Dispensa/Aviamento da Receita	25
18. Dispensa de MNSRM	26
19. Receituário e Faturação	27
19.1. Conferência do Receituário	28
19.2. Processamento do Receituário	29
20. Estupefacientes e Psicotrópicos	31
20.1. Receção e Armazenamento	31
20.2. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes	31
21. Benzodiazepinas	32
22. Aspetos Deontológicos, Éticos e Legais no Atendimento ao Utente	33
23. Programa Valormed	34
24. Determinação Mensal da Temperatura e Humidade	35
25. Consulta a um Centro de Documentação e Informação	35
26. Medicamentos Genéricos	36
27. Conclusão	37
28. Bibliografia	38
Anexos	72

Capítulo 2 - Isoformas da enzima catecol-O-metiltransferase como alvo farmacológico na doença de Parkinson

1. Introdução	41
1.1. Doença de Parkinson	41
1.1.1. Contextualização Histórica	41
1.1.2. Fisiopatologia	41
1.1.3. Sintomas Motores e Não-Motores	42
1.1.4. Epidemiologia	43
1.1.5. Etiologia	44
2. Catecol-O-metiltransferase - COMT	46
2.1. Estrutura Enzimática	47
2.2. Polimorfismos Genéticos	49
2.2.1. Influência dos Polimorfismos na Doença da Parkinson	50
3. Isoformas da catecol-O-metiltransferase - COMT	51
3.1. Gene da COMT	51
3.2. Caracterização das Isoformas S-COMT e MB-COMT	51
3.2.1. Estrutura Primária	51
3.2.2. Distribuição e Localização Subcelular	52
3.2.3. Perfis Cinéticos	52
4. Profilaxia e Importância da COMT na Doença de Parkinson	54
4.1. Levodopa	55
4.1.1. Efeitos Adversos	56
4.2. Inibidores da DAAA e Inibidores da COMT	57
5. Classes de inibidores da COMT	59
5.1. 1ª Geração de Inibidores	59
5.2. 2ª Geração de Inibidores	60
5.2.1. Entacapone e Tolcapone	61
5.2.2. Nebicapone e Opicapone	62
6. Considerações Finais	65
7. Bibliografia	66

Lista de Figuras

Capítulo 2 - Isoformas da enzima catecol-O-metiltransferase como alvo farmacológico na doença de Parkinson

Figura 1. Previsão do crescimento do número de doentes com Parkinson com idade superior a 50 anos para 2030	44
Figura 2 - Distribuição do número de doentes de Parkinson (%) por vários países, em 2005 e 2030	44
Figura 3 - Representação esquemática da estrutura tridimensional da COMT	47
Figura 4 - Representação esquemática do local catalítico da COMT	48
Figura 5 - Reação de O-metilação de um substrato (levodopa), catalisada pela enzima COMT	48
Figura 6 - Estrutura do gene da COMT	51
Figura 7 - Diagrama que esquematiza as duas principais vias de metabolização da Levodopa	55
Figura 8 - Evolução da associação da levodopa com flutuações motoras	56
Figura 9 - Esquema do metabolismo da levodopa	57
Figura 10 - Estrutura dos inibidores da primeira geração	59
Figura 11 - Estrutura dos inibidores da segunda geração	60
Figura 12 - Estrutura do Nebicapone	62
Figura 13 - Estrutura do Opicapone	63

Lista de Tabelas

Capítulo 1 - Relatório em Farmácia Comunitária

Tabela 1 - Classificação dos valores de glicémia 13

Tabela 2 - Classificação dos valores de pressão arterial 17

Capítulo 2 - Isoformas da enzima catecol-*O*-metiltransferase como alvo farmacológico na doença de Parkinson

Tabela 1 - Quantificação em % do total de COMT das isoformas S-COMT e MB-COMT nos tecidos e nas células humanas em ensaios immunoblotting 52

Lista de Acrónimos

ANF	Associação Nacional das Farmácias
Asp	Ácido Aspártico
AUC	Área sob a curva
BDZ	Benzodiazepinas
BHE	Barreira Hematoencefálica
BPF	Boas Práticas de Farmácia
CEDIME	Centro de Documentação e Informação do Medicamento
CEFAR	Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia
CIM	Centro de Informação de Medicamento
CIMI	Centro de Informação do Medicamento do INFARMED
C_{max}	Concentração máxima
COMT	catecol- <i>O</i> -metiltransferase
DA	Dopamina
DAAA	Descarboxilase dos ácidos aminados aromáticos
DCI	Denominação Comum Internacional
Dim	Dimensão da embalagem
Dos	Dosagem
DP	Doença de Parkinson
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
FF	Forma Farmacêutica
FGP	Formulário Galénico Português
FP	Farmacopeia Portuguesa
GCH	Gonadotrofina Coriónica Humana
Glu	Glutamato
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HTA	Hipertensão Arterial
INFARMED	Instituto Nacional de Farmácia e Medicamento
IMAO	Inibidores da Monoamina Oxidase
IMC	Índice de Massa Corporal
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
IRS	Imposto sobre o Rendimento das Pessoas Singulares
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
Leu	Leucina
Met	Metionina

MB-COMT	Isoforma Membranar da COMT
MPTP	1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina
MSRM	Medicamento Sujeito da Receita Médica
Pro	Prolina
PVP	Preço de Venda ao Público
S-COMT	Isoforma Solúvel da COMT
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SNV	Sistema Nervoso Vegetativo
T_{max}	Tempo Máximo
Trp	Triptofano
$t_{1/2}$	Tempo de Meia Vida
UE	União Europeia
Val	Valina
VLDL	Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade
3-OMD	3-O-metildopa

Capítulo 1

Relatório em Farmácia Comunitária

1. Introdução

No âmbito do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, foi realizado um estágio em Farmácia Comunitária. Este estágio permitiu, por um lado, aliar o conhecimento adquirido ao longo dos anos de formação do curso à prática da profissão, assim como dar a conhecer toda a logística da prática farmacêutica numa farmácia comunitária.

O estágio realizou-se na Farmácia Ferrer em Castelo Branco, sob orientação da Dra. Sílvia Rodrigues, Diretora Técnica da Farmácia, entre o dia 4 de Fevereiro e 18 de Junho de 2013. O presente relatório descreve todo o trabalho envolvido durante o estágio. Serão descritos todos os procedimentos técnicos e logística da farmácia, assim como todo o trabalho realizado em conjunto com a equipa ao longo do período de estágio.

2. Caracterização Geral da Organização e Funcionamento da Farmácia Ferrer

A Farmácia Ferrer é uma farmácia centenária, uma das farmácias mais antigas da cidade, e está localizada numa zona antiga da cidade, na Praça do Rei D. José, 14 - 16. É uma zona com alguma habitação e algum comércio, sendo também uma zona de ótima acessibilidade. A comunidade em que está inserida caracteriza-se essencialmente por uma população envelhecida, sendo que a farmácia apresenta um grande número de utentes habituais.

A Farmácia Ferrer sofreu obras e, desde Novembro, apresenta novas instalações que, para além de proporcionar um espaço mais amplo e moderno para utentes e funcionários, proporciona também uma excelente organização espacial para as diferentes atividades realizadas.

A Farmácia primou mais uma vez pela diferença e apresenta um *design* próprio, primando essencialmente pela modernidade, aliado à simplicidade.

2.1. Caracterização Exterior

De acordo com as Boas Práticas de Farmácia, a Farmácia tem um aspeto exterior característico e profissional, sendo facilmente visível e identificável. Garante a acessibilidade de todos os utentes, incluindo, crianças, idosos e pessoas com deficiência, uma vez que não apresenta degraus na entrada.

A Farmácia está assinalada de forma bem visível e apelativa, através de um logotipo próprio e inscrição “Farmácia Ferrer”. Também apresenta uma cruz luminosa, característica das farmácias, perpendicular à frontaria do edifício.

A farmácia possui duas montras envidraçadas, com boa visibilidade e legibilidade, onde são afixados vários cartazes alusivos a publicidade de produtos sazonais, que vão sendo alterados conforme a necessidade e promoção das várias marcas e produtos.

Na porta estão afixadas informações acerca do horário de Atendimento (regulado pelo Decreto-lei nº53/2007, de 8 de Março [1]) e folha informativa das farmácias de serviço de cada mês.

Para uma melhor organização da Farmácia, esta possui duas entradas. A entrada principal, por onde os utentes entram e a entrada secundária que dá acesso direto ao interior da farmácia, por onde entram os funcionários e as encomendas diárias.

2.2. Caracterização Interior

Fazendo o percurso pelo espaço interior da farmácia, verifica-se a existência de várias divisões funcionais, em que decorrem diferentes atividades e serviços. O ambiente é calmo e profissional. A farmácia possui iluminação artificial e também recebe bastante iluminação do exterior em todas as suas divisões, de forma a permitir uma boa atmosfera de trabalho.

2.2.1. Caracterização da Zona Reservada ao Utente

A Farmácia Ferrer apresenta um espaço de atendimento ao utente bastante amplo e agradável. Logo à entrada encontra-se a máquina das senhas, possibilitando uma maior organização do sistema de atendimento. Na zona lateral encontram-se cadeiras para que os utentes possam descansar, se o desejarem.

Em redor deste espaço, estão distinguidas várias zonas de forma visível através de uma inscrição na própria parede - Dermocosmética, Cuidados, Puericultura, Hidratação e Higiene, Capilares, Higiene Oral, Medicação Familiar, Suplementos e Espaço Animal.

A zona de Dermocosmética expõe várias marcas - Roc®, Vichy®, Isdin®, La Roche Posay® e Avène®.

A zona de Cuidados é uma zona que engloba a exposição de produtos de cuidados ortopédicos e tratamento de feridas, tais como suporte para braços, palmilhas, separadores de dedos, pensos para calos e bolhas, cremes anti-transpirantes e hidratantes para pés, pensos para feridas e queimaduras, expondo marcas como, Comforsil®, Dr.Scholl®, Urgo®, Compeed®, PediRelax®, Akileine®, Isdin®, Neutrogena®, Flexitel® e Vichy®.

A zona de Puericultura tem a função de expor os produtos para o bebé e maternidade. Aqui encontram-se produtos da Chicco® como, biberões, tetinas, chupetas e escovas para os primeiros dentes, como também cintas e faixas de gravidez, pré e pós-parto, soutiens de aleitamento e cuecas monouso pós-parto. Existem também produtos de cuidados para o bebé

e sua higiene, tal como produtos específicos para peles atópicas e muito secas - A-Derma®, Aveeno®, Mustela® e Lutsine®.

A zona de Higiene e Hidratação apresenta várias funções de exposição. Por um lado, expõe produtos depilatórios - Lylia® - e preservativos - Durex® -, em baixo, produtos de higiene íntima - Lactacyd®, Isdin®, Gynofit® - e por outro, expõe no fundo da prateleira produtos na área de Geriatria e outras condições específicas. Produtos das marcas - Menalind®, Alvita® e Molimed® - que englobam fraldas e produtos de higiene.

Segue-se a zona de capilares que, por um lado coloca à disposição do utente produtos direcionados para problemas específicos do couro cabeludo, por exemplo a queda, como também expõe produtos para cuidados diários com o cabelo - Vichy®, Ducray®, La Roche Posay® e Klorane®.

A zona de Higiene Oral expõe escovas de dentes, pastas de dentes para problemas orais diversos, soluções bucais, fixadores de próteses dentárias - Elgydium®, Colgate®, Oral B®, Isdin®, Listerine®, Tantum Verde®, Fluocaril®, Elmex®, Arthrodont® e Corega®.

As zonas de Medicação Familiar, Suplementos e Espaço Animal encontram-se por trás dos balcões de Atendimento.

A zona de Medicação Familiar expõe os medicamentos não sujeitos a receita médica mais solicitados, de acordo com a altura do ano, sendo uma das zonas que mais apresenta rotatividade nos produtos expostos. No Outono/Inverno encontram-se expostos xaropes para tosse seca e com expetoração, pastilhas para a dor de garganta, descongestionantes nasais e águas do mar, tal como antigripais compostos - Fluimucil®, Levotuss®, Stepsils®, Hydrotricine®, Vibrocil®, Rhinomer®, Cêgripe®, Griponal®, entre outros. Na Primavera/Verão estão expostos antihistamínicos sistémicos e tópicos, produtos para queimaduras solares, venotrópicos sistémicos e tópicos - Telfast®, Fenistil®, Biafine®, Antistax®, Venosmil®, entre outros.

A zona de suplementos está, por um lado, direcionada para produtos de emagrecimento, drenantes, queimadores de gordura, inibidores do apetite e, por outro lado, para suplementos vitamínicos, fadiga física e intelectual, reforço de defesas naturais, estimulantes do apetite - Drenafast®, Slim Excell®, Innéov Diet Partner®, Ginsactiv®, Neurozan®, Centrum®, Cerebrum®, Arko Real®, entre outros.

Por fim, na zona destinada à exposição de produtos para animais - “Espaço Animal”, encontram-se produtos destinados à higiene, como champôs, toalhetas, pentes e corta-unhas, desparasitantes internos e externos, suplementos alimentares e brinquedos - Frontline®, Advantix®, Scalibor®, Drontal®, FullPet®, entre outros.

No centro da área de atendimento existem ainda três gôndolas onde se encontra disposto o calçado e produtos sazonais, como protetores solares e anti-celulíticos - Dr Scholl®, Arcopédico®, Piz Buin®, Avéne®, Isdin®, Elancyl®, entre outros.

O local de atendimento propriamente dito apresenta cinco balcões, cada um com um computador, um dispositivo de leitura ótica e uma impressora. Desta maneira, é possível realizar um atendimento personalizado em cada terminal.

2.2.2. Caracterização da Zona de Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Outros

Dentro da zona de atendimento ao utente, existe um espaço mais reservado destinado à realização de serviços farmacêuticos - Determinação de valores da glicemia, colesterol total, triglicéridos, pressão arterial, peso e altura.

2.2.3. Caracterização da Zona de Prestação de Outros Serviços

As novas instalações permitiram tornar a farmácia ainda mais proactiva, criando espaços que permitem disponibilizar serviços mais diferenciados aos utentes. Desta maneira, existem dois gabinetes - Gabinete 1 e Gabinete 2 - devidamente equipados para poder prestar serviços de fisioterapia, de cessação tabágica, podologia, nutrição, audição, administração de vacinas e tratamento de feridas. Ambos os gabinetes estão localizados na zona de determinação de parâmetros bioquímicos, hemodinâmicos e antropológicos.

2.2.4. Caracterização da Zona Reservada aos Serviços Internos da Farmácia

2.2.4.1. Zona de Armazenamento dos MSRM

Os MSRM, na forma de comprimidos ou cápsulas, estão expostos em armários com gavetas organizados por ordem alfabética. Dentro destas formas farmacêuticas, os medicamentos de marca e os medicamentos genéricos estão armazenados em armários separados, o que torna a arrumação mais organizada e facilita a procura dos medicamentos no ato da dispensa. Por outro lado, granulados, pós, ampolas e formas semissólidas, encontram-se também nestes armários, mas em secções separadas, organizados por ordem alfabética.

Por trás destes armários, estão armazenadas em prateleiras deslizantes, outras formas farmacêuticas, organizadas por forma farmacêutica e pela sua finalidade - suspensões e soluções orais; dispositivos para inalação; soluções auriculares; colírios e pomadas oftálmicas; óvulos, comprimidos e cremes vaginais; injetáveis; supositórios e microclisteres; lancetas, tiras de teste (para determinação da glicémia, colesterol e triglicéridos) e agulhas para caneta de insulina; produtos de uso externo - soluções, pós, suspensões, cremes, emulsões

cutâneas, champôs, pensos e vernizes medicamentosos; leites em pó; algalias. Todos estes produtos também estão organizados por ordem alfabética.

Nesta área encontra-se um frigorífico, onde estão armazenadas, por gavetas, as vacinas, insulinas, calcitoninas e outros medicamentos e suplementos alimentares que necessitam de acondicionamento no frio (2 - 8°C).

2.2.4.2. Zona de Encomendas e Receção de Mercadorias

Ao lado da zona de armazenamento dos MSRM, encontra-se um balcão com dois computadores, duas impressoras, sendo uma de etiquetas, dois dispositivos de leitura ótica, onde é feita a receção das encomendas provenientes dos fornecedores e laboratórios. Nesta zona encontra-se toda a documentação relativa a guias de remessa, notas de crédito, faturas das encomendas e notas de devoluções.

2.2.4.3. Zona de Contabilidade e Verificação do Receituário

Este espaço é destinado à contabilidade onde é realizado a organização do receituário, faturação no final do mês, fecho da caixa no final de cada dia de trabalho, receção e conferência das faturas dos fornecedores e respetivo pagamento, tratamento de receitas devolvidas, emissão de notas de crédito e refaturação das receitas.

2.2.4.4. Zona de Arrumações de Quantidades e Outros

Esta zona destina-se à arrumação dos produtos de venda livre que estão em quantidade na farmácia, principalmente os produtos expostos na zona de atendimento. Estes vão sendo repostos, conforme a necessidade e saída dos mesmos.

2.2.4.5. Zona de Armazenamento de Produtos Naturais

Existe um armário onde estão armazenados maioritariamente produtos naturais existentes em pequena quantidade, por ordem alfabética, destinados a diversos fins - chás, suplementos alimentares e probióticos, entre outros - Bioarga®, Herbis®, Atyflor®.

2.2.4.6. Laboratório e Armazenamento de Matérias-Primas

Para que exista uma correta manipulação das matérias-primas para produção dos medicamentos manipulados, a farmácia tem um laboratório onde se desenvolve essa atividade. Todas as matérias-primas que se destinam à preparação de medicamentos manipulados estão acondicionadas e conservadas à temperatura e humidade devidas, consoante as suas características, e organizadas por ordem alfabética, por baixo da bancada de preparação de manipulados. Todo o material de laboratório encontra-se também por baixo da bancada de manipulação, separado das matérias-primas.

As restantes matérias-primas estão armazenadas no laboratório em locais distintos. As matérias-primas na forma líquida encontram-se numa prateleira do armário por cima da bancada - acetona, essência de eucalipto, glicerina, óleo de amêndoas doces, entre outras - enquanto que, as formas sólidas encontram-se numa das gavetas por baixo da mesma - cremor de tártaro, cloreto de magnésio, bicarbonato de sódio, entre outros.

No laboratório existe toda a documentação específica para auxílio da preparação de medicamentos manipulados, nomeadamente, Farmacopeia Portuguesa e o Formulário Galénico Português. Existem ainda arquivos de todas as fichas de preparação de manipulados realizados nos últimos três anos, copiador de receituário (onde são registados todos os manipulados - lote, nome do medicamento manipulado, matérias-primas usadas e sua quantidade, nome do Médico prescriptor e doente), registo de entrada e saída de matérias-primas e respetivos boletins de análise e fichas de segurança, listas de medicamentos manipulados participados aprovada pelo INFARMED, tabelas com a informação necessária para cálculo do preço, etiquetas autocolantes para rotulagem dos manipulados, uma cópia do Manual de Gestão de Qualidade implementada na farmácia e registos mensais de todos os termohigrómetros existentes na farmácia.

2.2.4.7. Gabinete do Diretor Técnico

O gabinete do Diretor Técnico é destinado ao exercício de todas as funções relacionadas com a Direção Técnica e gestão da farmácia. É o local onde se encontra grande parte da biblioteca obrigatória da farmácia e também o local onde se fazem reuniões com funcionários e delegados de informação médica.

3. Instalações Sanitárias

Existem duas instalações sanitárias, uma delas, localizada na zona de atendimento ao utente, é destinada unicamente aos utentes, estando preparada também para pessoas com deficiência. A outra está localizada no interior da farmácia, sendo unicamente destinada aos funcionários.

4. Horário de Atendimento

O horário de atendimento é contínuo, das 9h até às 19h, de segunda a sexta-feira e das 9h às 13h de sábado. Nos dias de serviço permanente, realizados três vezes por mês, das 9h às 19h do dia seguinte (regulado pelo Decreto-lei nº53/2007, de 8 de Março [1]).

5. Recursos Humanos

A Farmácia Ferrer aposta numa equipa jovem, proactiva e variada, de modo a realizar as mais variadas tarefas na farmácia. Neste âmbito foram atribuídas responsabilidades a cada um, bem como estabelecidas as relações hierárquicas.

A equipa é constituída por:

Director Técnico - Dra. Sílvia Rodrigues

Director Técnico Adjunto - Dra. Dina do Carmo Salvado

Farmacêutico - Dra. Catharine Falch

Farmacêutico - Dra. Marta Sousa

Técnico de Farmácia - Peres Carvalho

Técnico de Farmácia - Hugo Monteiro

Gerente/Técnico de Farmácia - Sr. João Rodrigues

Técnico de Contabilidade - Dra. Estelina Silva

Indiferenciada - D. Luísa Carvalho

Auxiliar de Limpeza - D. Florinda Nunes

6. Informatização e Biblioteca Básica da Farmácia

Atualmente o sistema informático é uma ferramenta importante no dia-a-dia de uma farmácia, melhorando o serviço prestado ao utente, favorecendo a eficiência e organização da farmácia.

O *software* existente é o *Sifarma 2000*, essencial para a realização de inúmeras atividades que decorrem na farmácia - encomendas e sua receção, gestão de stocks, controlo dos prazos de validade, faturação e receituário, vendas, auxílio no atendimento com informação de relevância - posologia, contraindicações, efeitos secundários, interações, entre outros. Por outro lado, um aspeto de grande importância é a criação de fichas de utentes já fidelizados na Farmácia, onde ficam registados os seus dados pessoais (nome, morada, telefone, número de contribuinte, etc), os medicamentos que lhe são dispensados (nome, quantidade, dosagem), o que permite detetar possíveis interações medicamentosas ou erros na terapêutica, duplicações na medicação e identificar, por exemplo, qual o laboratório de um determinado medicamento genérico que o utente toma.

A Biblioteca da Farmácia, continuamente atualizada e organizada, contém publicações obrigatórias como a Farmacopeia Portuguesa VIII e seus suplementos, Formulário Galénico Nacional, Formulário Galénico Português (FGP), Regime geral de Preços Manipulados, Código

Deontológico dos Farmacêuticos e Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos. Para além destas existem na farmácia outras, nomeadamente, Prontuário Terapêutico, Índice Nacional Terapêutico, Medicamentos Não-Prescritos - Aconselhamento Farmacêutico, *Simposium* Terapêutico, Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas, Atlas de Dermatologia, Dossier de Acordos, Manual de Terapêutica Médica e Boas Práticas de Farmácia (BPF).

7. Legislação Farmacêutica

Dentro da legislação farmacêutica há que salientar o Direito Farmacêutico, a Ordem dos Farmacêuticos, o Código Deontológico, o Manual de Boas Práticas, e o INFARMED.

O Direito Farmacêutico compila a regulamentação jurídica de vários pilares que fazem parte integrante de toda a atividade farmacêutica - Farmacêuticos, Farmácias, Medicamentos, Produtos Sanitários e Lei de Bases da Saúde e Legislação Complementar [2]. A Ordem dos Farmacêuticos é uma associação pública que representa todos os profissionais que exerçam a atividade farmacêutica em si, ou realizem atividades incluídas na profissão farmacêutica. Colabora com o Estado na elaboração da política de saúde e, por outro lado, defende a dignidade e interesses da profissão. Também exerce ações ao nível social, científico e cultural, deontológico e económico na atividade farmacêutica. É da responsabilidade da Ordem dos Farmacêuticos a elaboração do Código Deontológico dos Farmacêuticos, que descreve os princípios gerais da atividade farmacêutica, competências e deontologia da profissão farmacêutica [3], e do Manual de Boas Práticas de Farmácia que se baseia num conjunto de normas de orientação e de elaboração de procedimentos para cada atividade realizada na farmácia de modo a uniformizar a profissão farmacêutica e melhorar o serviço prestado ao utente [4].

O INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - órgão integrante do Ministério da Saúde, tem como principais funções, avaliar, autorizar, regular e controlar medicamentos e produtos de saúde (dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene pessoal) com elevada qualidade, segurança e eficácia, defendendo a saúde pública e os interesses do consumidor [5].

8. Elaboração e Transmissão de Encomendas

A aquisição dos produtos pela farmácia é um aspeto de extrema importância, uma vez que é fundamental que o farmacêutico saiba comprar para poder dispensar. Deste modo, é feita diariamente a reposição de *stocks* na farmácia, de modo a assegurar a dispensa ao utente em função do movimento diário da farmácia.

Informaticamente, existe uma ficha de produto, para cada produto vendido na farmácia, onde estão definidos valores de *stock* mínimo e *stock* máximo, de acordo com as quantidades necessárias desse produto. Estes valores são atribuídos tendo em conta vários aspetos, nomeadamente as vendas, se se tratam de produtos sazonais ou publicitados nos *media*, o perfil dos clientes da farmácia (idade; poder de compra - importante nos produtos cosméticos, de preço elevado e não participado), os hábitos de prescrição dos médicos da região e a área de armazenamento disponível.

A elaboração de uma encomenda exige a análise cuidada dos fatores enunciados e da ficha do produto. Quando o *stock* de um determinado produto na farmácia atinge o *stock* mínimo, o sistema informático acusa e coloca automaticamente o produto a pedir, fazendo uma “proposta de encomenda”. No entanto, esta proposta deve ser analisada, uma vez que pode haver necessidade de a alterar, de acordo com as características e saída do produto.

Para além de atender ao *stock* dos produtos, é também necessário ter em conta o fornecedor a quem se efetua a encomenda. Sempre que possível dá-se preferência às cooperativas que apresentam mais vantagens para a farmácia como: rapidez nas entregas, número de entregas diárias, boas práticas de distribuição e proximidade do fornecedor com a farmácia. Também se dá relevância às condições financeiras, relacionadas com o desconto efetuado, prazos de pagamento, bonificação de produtos e qualidade do serviço prestado pelo fornecedor.

Diariamente e várias vezes ao dia, chegam à farmácia as encomendas efetuadas e transmitidas aos principais fornecedores da farmácia - Alliance Healthcare de Castelo Branco e a Plural, localizada no Tortosendo. Ambas fazem três entregas por dia, uma de manhã e duas à tarde.

Por outro lado, existem encomendas de certos produtos que são realizadas diretamente aos laboratórios, apresentando algumas vantagens, tais como: ações de formação, elaboração de montras, sugestões para elaboração de lineares, ofertas ao cliente, promoções e campanhas sazonais.

Para efetuar uma encomenda, acede-se ao item “Encomendas” no Menu Geral do *Sifarma 2000* → “Efetuar Encomendas” → seleciona-se o Fornecedor. Depois de fazer os ajustes necessários à proposta de encomenda, é necessário confirmar o pedido. Por fim, acede-se ao item “Transferir Encomendas”, onde se faz o envio do pedido ao respetivo fornecedor. Só depois de aprovado e enviado o pedido, é que este é recebido pelo fornecedor.

9. Receção e Conferência de Encomendas

Quando chega a encomenda, está é colocada na zona de receção, onde é realizada a sua receção e conferência, através das aplicações do sistema informático *Sifarma 2000* e da fatura que vem no interior da encomenda (junto com os medicamentos). Para tal: “Menu

Geral” → “Receção de Encomendas” → Seleciona-se a encomenda que vai ser rececionada → “Rececionar” → introduz-se o número da fatura e o valor. Introduce-se produto a produto, através do dispositivo de leitura ótica, conferindo o número de produtos debitados com o número de produtos enviados, através da fatura do fornecedor, tendo o cuidado de verificar os prazos de validade e preços de cada produto. Sendo uma atividade de extrema importância na gestão de *stock* da farmácia, requer muita atenção, pois a margem de erro é muito grande e será refletido no atendimento. Desta maneira, à medida que fui realizando receção de encomendas, criei estratégias de minimização do erro, como, dar entrada dos produtos seguindo a ordem dos produtos da fatura e no final verificar o número de unidades que foi dada entrada, com o número de unidades de produtos debitados na fatura. Quando há produtos em falta, procede-se ao seu pedido a outro fornecedor.

10. Receção de Matérias-Primas

Todas as matérias-primas devem vir acompanhadas do respetivo boletim de análise, que contém todos os ensaios do produto, realizados pelo fabricante, todas as especificações a que o produto deve obedecer (com a respetiva indicação de conformidade), o número de lote a que pertence o produto e o prazo de validade.

Aquando da receção de matérias-primas, estas são dirigidas ao laboratório, onde se faz o controlo de qualidade (visualização das características organolépticas), a conferência das especificações do boletim de análise com as especificações ditadas pela Farmacopeia Portuguesa (FP) VIII, a conferência do número de lote e prazo de validade indicados no frasco/embalagem com os indicados no respetivo boletim. Posteriormente preenche-se uma ficha de produto interna da farmácia, com o nome do produto recebido, a quantidade (número de frascos ou embalagens e respetivo conteúdo), o fornecedor, o número de lote e o prazo de validade. Esta ficha é arquivada em pasta para o efeito, juntamente com o boletim de análise, ficha de segurança e com uma cópia da fatura do fornecedor (para posterior cálculo do PVP a partir do preço de aquisição). O produto é arrumado, seguindo os critérios de arrumação: no armário do laboratório (proximidade à bancada de manipulação) e por ordem alfabética.

11. Armazenamento

Após realizada a receção dos produtos é realizado o seu armazenamento. No caso dos produtos medicamentosos, estes são arrumados por ordem alfabética, prazo de validade e PVP. Ou seja, armazenam-se os produtos, de modo a que produtos com prazo de validade a expirar primeiro e produtos com PVP mais antigo sejam disponibilizados primeiro aos utentes.

12. Controlo dos Prazos de Validade

O controlo dos prazos de validade é extremamente importante e necessário. Este controlo é realizado no momento da receção de cada produto e mensalmente, através de uma listagem de controlo impressa do *Sifarma 2000* que indica os produtos que apresentam prazo de validade a expirar nos dois meses seguintes. No caso de haver produtos a expirar no prazo de dois meses, estes são retirados de venda, passando para a zona dos prazos de validade, para serem devolvidos. Desta maneira, é feita uma devolução ao fornecedor que, por sua vez, emite uma nota de crédito ou precede à troca dos produtos.

13. Gestão de Devoluções

Existem várias situações em que se torna necessário efetuar a devolução de um produto adquirido pela farmácia, nomeadamente: embalagem danificada, fora de prazo, produto alterado, embalagem incompleta, recolha pelo INFARMED, entre outros.

A devolução pode ser feita ao laboratório ou armazenistas quando a compra é feita diretamente ou ao armazenista. É emitida uma nota de devolução - documento que acompanha a devolução de um determinado produto - emitida da farmácia através do sistema informático *Sifarma 2000* (Menu Geral → Encomendas → Gestão de Devoluções). A nota de devolução inclui o nome do fornecedor, o número da fatura que lhe deu origem, os produtos a serem devolvidos e o motivo da devolução. São emitidos três exemplares, todos devidamente carimbados e assinados, sendo que o terceiro exemplar fica na farmácia até a situação ser regularizada. Se a devolução for aceite, é regularizada através de uma nota de crédito ou troca por um produto. No caso de Devoluções de estupefacientes e psicotrópicos são enviadas e rececionadas separadamente dos outros produtos.

14. Cuidados Farmacêuticos Efetuados na Farmácia

14.1. Determinação de Parâmetros Bioquímicos

14.1.1. Glicémia

A diabetes *mellitus* é uma doença metabólica crónica, caracterizada por um défice na secreção e/ou ação da insulina, ocorrendo um aumento dos níveis de glucose no sangue - hiperglicemia - e alterações no metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas.

A hiperglicemia constante, pode trazer complicações crónicas graves, nomeadamente retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença cardiovascular e pé diabético assim como,

complicações agudas como cetoacidose metabólica e hipoglicemia [6]. Existem várias classificações da diabetes *mellitus*, sendo que os principais são a diabetes tipo 1, resultado da destruição das células β pancreáticas e consequente ausência de insulina, e a diabetes tipo 2, a forma mais frequente de diabetes, resultante de alterações na secreção de insulina, aliado a vários graus de insulinoresistência [7].

Por outro lado, é necessário ter em conta que certos fármacos podem aumentar ou diminuir os valores de glicemia. Antidepressivos tricíclicos, corticosteroides, estrogénios, diuréticos, isoniazida, fenotóina, bloqueadores β , podem ser responsáveis pelo aumento dos níveis de glicemia. Fármacos como disopiramida, IMAO (antidepressivos inibidores da monoamida oxidase), salicilatos, anabolizantes, podem diminuir os valores de glicemia [7].

A vigilância dos valores de glicemia é muito importante, permitindo, por um lado, controlar a diabetes e, por outro, identificar precocemente indivíduos com diabetes, de maneira a prevenir ou atrasar as complicações da doença.

Durante o estágio, verificou-se uma grande afluência diária de utentes para determinação da glicemia, sendo que essa afluência ocorria principalmente durante a manhã, em jejum.

Sempre que pertinente, ou seja de modo a estabelecer mais corretamente o perfil glicémico do utente, foi aconselhada a determinação da glicemia pós-prandial (de uma hora e meia a duas horas depois de comer).

É de notar que, para uma avaliação mais correta do perfil glicémico do utente, as determinações devem ser frequentes, não podendo apenas ser baseada em valores de glicemia isolados. Contudo, valores isolados podem ser úteis na deteção de uma hipoglicemia.

Assim, são atualmente utilizados como referência os seguintes valores:

Tabela 1. Classificação dos valores de glicemia [7].

Categoria	Glicemia (mg/dL) - Jejum	Glicemia (mg/dL) - Pós-prandial
Hipoglicemia	< 70	-
Normal	70 - 109	< 140
Pré-Diabetes	110 - 125	140
Diabetes	> 126	> 140

Na Farmácia Ferrer, o aparelho normalmente utilizado para determinação da glicemia é “Glucocard MXTM” dos laboratórios Menarini. A leitura é quantitativa, aparecendo o valor digital no visor do aparelho.

14.1.1.1 Aconselhamento ao Utente

Após medição da glicémia de cada utente eram esclarecidas dúvidas e aconselhadas principalmente medidas não farmacológicas, nomeadamente sobre a alimentação, que deve ser equilibrada dando preferência a hidratos de carbono complexos de absorção lenta: cereais, arroz, massa, batata e legumes, evitando assim, o consumo exagerado de hidratos de carbono de digestão e absorção rápida (açúcar, bolos, fruta, mel e refrigerantes). O fracionamento alimentar foi outra medida não farmacológica bastante indicada, referindo que deve existir uma distribuição uniforme dos hidratos de carbono por um mínimo de quatro a seis refeições diárias, evitando hiperglicémias após as refeições e hipoglicémias no intervalo das refeições. Por outro lado, existiu um grande incentivo à prática de exercício físico no aconselhamento.

Dentro deste serviço, foi muitas vezes pedido a explicação da técnica de auto-avaliação dos valores de glicémia com o aparelho do próprio utente, apelando sempre ao registo dos resultados no cartão de registos de valores.

14.1.2. Colesterol

O colesterol é um lípido proveniente não só da dieta alimentar de origem animal, mas também é sintetizado a nível endógeno, principalmente pelo fígado. Este circula na corrente sanguínea, transportado por diferentes lipoproteínas, em particular, as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL). As LDL depositam-no nos tecidos e nas paredes dos vasos sanguíneos, contribuindo assim para o risco de aterosclerose e consequente risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Daí que se designe o colesterol LDL por “mau colesterol”. Ao contrário das HDL, designado por “bom colesterol”, que mobilizam o colesterol dos tecidos e das artérias para o fígado, a fim de ser metabolizado [7].

O aparelho utilizado na farmácia, Accutrend® Plus, dos Laboratórios Roche, não determina individualmente o LDL e o HDL, faz sim, a determinação do valor de colesterol total. Este aparelho para além de efetuar determinações dos valores de colesterol, também determina valores de glicémia e triglicéridos, a partir de uma amostra de sangue capilar fresco. O resultado apresentado aparece sob a forma de mg/dL. É de notar que o teste do colesterol pode ser efetuado a qualquer hora do dia.

Consideram-se valores normais de colesterol total, valores abaixo de 190 mg/dL [7].

14.1.2.1. Aconselhamento ao Utente

Durante o estágio foi verificado um grande número de utentes que apresentavam valores de colesterol total acima do valor recomendado (> 190 mg/dL). A indicação de medidas não

farmacológicas foi sempre a primeira prioridade. Assim, foi valorizada a informação de que era importante a redução do aporte de gorduras, nomeadamente de gorduras saturadas (manteiga, carne) e de colesterol (ovos), apostando no maior consumo de gorduras não saturadas (mono e poli-insaturadas) de origem vegetal (azeite) e marinha (peixe), fruta fresca, cereais e vegetais. Por outro lado, apelar à prática de exercício físico, pelo menos trinta minutos diários, também era uma das medidas não farmacológicas indicadas.

O registo dos valores era realizado sempre num cartão do próprio utente, de modo a permitir uma comparação com valores anteriores e por outro lado, facilitar a avaliação do próprio utente na consulta médica.

14.1.3. Triglicéridos

Os triglicéridos são consequência de uma dieta rica em calorias - exemplo: gordura, hidratos de carbono e álcool. São transportados na corrente sanguínea principalmente pelas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e quilomicrons. Desta maneira, o organismo armazena esse excesso de energia, na forma de triglicéridos, no tecido adiposo.

O aumento dos triglicéridos pode estar relacionado com a obesidade e a diabetes. Por outro lado, as VLDL podem vir a formar LDL, o que acentua o risco aterosclerótico [7].

O aparelho utilizado na farmácia para determinação dos triglicéridos é o Accutrend® Plus, dos laboratórios Roche, o mesmo utilizado para determinação dos valores de colesterol total.

As tiras são semelhantes, mas específicas para os triglicéridos. A medição dos triglicéridos deve ser realizada com 12 horas de jejum.

Uma vez que não estão ainda estabelecidos os valores de triglicéridos pós-prandiais, recomenda-se que o teste seja feito em jejum, considerando-se como valor normal abaixo dos 150 mg/dL [7].

14.1.3.1. Aconselhamento ao Utente

Ao longo do estágio, na maior parte das medições eram registados valores de triglicéridos acima dos valores normais, muitas vezes devido ao facto de o utente não se encontrar em jejum rigoroso de doze horas. Nestes casos aconselhava-se uma nova medicação com o tempo de jejum aconselhado. Caso os valores se mantivessem altos eram apresentadas medidas não farmacológicas que pudessem ajudar na redução dos valores. A redução do consumo de calorias na dieta, reduzir o consumo de álcool e perder peso, aliado à prática de exercício físico, eram as medidas mais indicadas.

14.2. Calibração dos Aparelhos de Determinação dos Parâmetros Bioquímicos

De modo a garantir exatidão e precisão dos resultados dos parâmetros bioquímicos, a farmácia estabeleceu um plano de controlo de qualidade interno que inclui a calibração dos aparelhos e verificação com soluções controlo. A calibração tem como objetivo verificar a operacionalidade do dispositivo para a determinação de cada parâmetro bioquímico e deve ser efetuada com a periodicidade e nas situações indicadas pelo fabricante. Na verificação com soluções de controlo, estas vêm acompanhadas com valores de referência, e desta maneira, é possível verificar a operacionalidade do aparelho e as condições das tiras ou reagentes [7].

A verificação com soluções de controlo deve ser efetuada com periodicidade mensal ou de 50 em 50 testes, sempre que se inicia uma nova embalagem de tiras teste ou reagentes novos, sempre que se suspeite de o aparelho não estar a funcionar corretamente e nas situações indicadas pelo fabricante [7].

A Farmácia Ferrer tem um plano de controlo de qualidade, realizando a calibração dos aparelhos de três em três meses e registando em folhas próprias dados como: operador, data, parâmetro controlado, lote da solução de controlo, lote das tiras em uso, valor obtido e validação (“aceite” ou “não aceite”).

14.3. Determinação de Parâmetros Hemodinâmicos e Antropológicos

14.3.1. Tensão Arterial

A elevada prevalência da Hipertensão Arterial (HTA) e o facto de constituir fator de risco *major* para as doenças cardiovasculares, faz aumentar o grau de exigência dos cuidados de saúde por parte do farmacêutico, desempenhando este papel primordial na educação do doente hipertenso.

A medicação regular e frequente da tensão arterial permite avaliar a resposta à terapêutica e o seu ajuste, bem como a motivação e adesão à terapêutica por parte do utente, sendo a farmácia o local privilegiado para o efeito.

14.3.1.1. Aparelho

O método utilizado na Farmácia Ferrer para medição da tensão arterial é o Método Auscultatório que é baseado no som, por auscultação, através da utilização de um estetoscópio que deteta os sons produzidos pela passagem do sangue nas artérias.

O dispositivo utilizado é o esfigmomanómetro de mercúrio, o mais preciso e fiável, constituído pela braçadeira, pelo manómetro com coluna de mercúrio e pelo estetoscópio. Este método baseia-se na audição dos sons de *korotkoff*, emitidos através do diafragma do estetoscópio, colocado sobre a arterial branquial. Após enchimento da braçadeira, por compressão do manómetro de mercúrio, o nível da coluna de mercúrio sobe. Ao proceder à descompressão gradual, o primeiro som registado indica a pressão arterial sistólica (máxima) e o último som registado indica o valor da pressão arterial diastólica (mínima).

14.3.1.2. Significado Clínico dos Valores

Tendo em conta a enorme prevalência desta doença e tratando-se de um fator de risco *major* para a doença cardiovascular, os valores definidos pelas *guidelines* têm vindo a descer gradualmente.

Tabela 2. Classificação dos valores de pressão arterial [7].

Categoria	Pressão Sistólica (mmHg)		Pressão Diastólica (mmHg)
Normal	120 - 129	e	80 - 84
Pré-Hipertensão	130 - 139	ou	80 - 89
Hipertensão Estádio 1	140 - 159	ou	90 - 99
Hipertensão Estádio 2	≥ 160	ou	≥ 100

14.3.1.3. Aconselhamento

Ao longo do estágio foram confirmados vários casos de pré-hipertensão e hipertensão. Todos os utentes receberam informação acerca de terapêuticas não farmacológicas co-adjuvantes na diminuição dos valores de pressão arterial. De destacar, a importância da redução do sal na alimentação, incluindo alimentos contendo muito sal, como enchidos, queijo, pão e manteiga, a diminuição do consumo de bebidas alcoólicas e café, sendo que foi sempre incentivada a prática de exercício físico pelo menos vinte a 30 minutos, três a quatro vezes por semana.

14.3.2. Peso Corporal e Altura

A alimentação inadequada, o sedentarismo, a falta de exercício físico e o consumo de álcool são algumas das causas da obesidade, fator de risco *major* de problemas de saúde, nomeadamente doenças cardio e cerebrovasculares.

Para efeitos práticos, usa-se na definição da obesidade o Índice de Massa Corporal, que relaciona o peso e a altura ($IMC = \text{Peso}/\text{Altura}^2$) e que se deseja, idealmente, que se situe

entre 18,5 e 24,9. IMC acima de 25, considera-se que o indivíduo tem excesso de peso (pré-obesidade), correspondendo os valores acima de 30 à obesidade [7].

A Farmácia Ferrer tem uma balança mecânica, de uso manual, que se encontra na zona reservada ao utente, mais concretamente próximo do espaço destinado à elaboração de serviços farmacêuticos e outros serviços. Os utentes podem medir o seu peso e altura, com a vigilância ou ajuda direta do farmacêutico.

14.4. Teste de Gravidez

Relativamente aos testes de gravidez, existem os testes profissionais que são efetuados na farmácia e por outro lado, os testes de “uso individual” que são dispensados ao utente, na farmácia, para uso pessoal.

Ambos os testes detetam a presença de gonadotrofina coriônica humana (GCH), uma hormona produzida pela placenta, na urina. Na sua maioria podem detetar a gravidez cerca de 10 a 14 dias após a falta do período menstrual, embora alguns possam fazê-lo após 5 dias. A hormona consegue ser detetada até 12 semanas após conceção. Deve ser utilizada para o teste a primeira urina da manhã, visto que é mais concentrada, possuindo maior quantidade da hormona a pesquisar.

Estes testes têm um elevado grau de fiabilidade em caso de resultado positivo, no entanto em caso de resultado negativo, recomenda-se a repetição do teste, caso não haja período menstrual no prazo de uma semana.

15. Outros Serviços

A Farmácia Ferrer disponibiliza outros serviços de fisioterapia, nutrição, podologia e pé diabético, audiologia, serviço de cessação tabágica, administração de vacinas e tratamento de feridas.

O serviço de fisioterapia têm lugar no Gabinete 2 e são da responsabilidade do Fisioterapeuta Daniel Andrade, sendo realizado à segunda, quarta e quinta-feira durante a tarde, mediante marcação prévia. O serviço de podologia, da responsabilidade de Dra. Sandrine Fortunato, acontece uma vez mês e também tem lugar no Gabinete 2, sendo que a data é definida pela própria responsável pelo serviço. O serviço de nutrição é realizado uma vez por semana pela Dra. Ana Rita Bispo e, no caso do serviço de audiologia, da responsabilidade da empresa Widex®, é realizada uma vez por mês. Ambos têm lugar no Gabinete 1.

A administração de vacinas é também um dos serviços prestados na farmácia. São administradas vacinas que não estão incluídas no Plano Nacional de Vacinação. São cumpridos os requisitos constantes da Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de Outubro e Deliberação

n.º.145/CD/2010, de 4 de Novembro, da Circular Informativa N.º172/CD de 2010/10/22 e da Circular Informativa N.º 178/CD de 2010/11/04 [8].

No atendimento, sempre que se verifica oportuno e dependendo da situação que o utente apresenta, cada serviço é aconselhado, de modo a possibilitar cuidados mais personalizados e específicos relativamente ao problema do utente.

16. Medicamentos Manipulados

A preparação de medicamentos manipulados é uma prática ancestral da responsabilidade exclusiva do farmacêutico, com vista a permitir a dispensa de medicamentos adequados ao perfil fisiopatológico do doente, não disponibilizados pela Indústria Farmacêutica.

Existem dois tipos de manipulados, denominados como preparado oficial e fórmula magistral. O primeiro, é um medicamento preparado segundo indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, o segundo é um medicamento preparado segundo uma receita médica de um doente específico [9].

A Farmácia Ferrer apresenta um volume considerável de preparação de medicamentos manipulados. De referir que Suspensão Oral de Trimetoprim a 1%, Suspensão Oral de Propranolol 5mg/ml, Suspensão Oral de Piridostigmina 5 mg/ml, Papéis medicamentosos de Fosfato de Sódio di-Básico Anidro - 0,500g, são os mais preparados.

16.1. Legislação em Vigor para Medicamentos Manipulados

De modo a exigir qualidade nas formulações preparadas na farmácia comunitária, o INFARMED publicou um conjunto de legislação e regulamentação aplicável aos medicamentos manipulados, abrangendo as preparações oficinais e as formulações magistrais. Essencialmente esta legislação tem como principal objetivo salvaguardar a saúde pública na utilização destes medicamentos, de modo a garantir sua qualidade, segurança, eficácia e credibilidade [9].

Despacho do Ministério da Saúde n.º. 18/91, de 12 de Agosto - Define as Boas práticas de produção de Manipulados (Revogado pela Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho) [10].

Deliberação n.º. 1500/2004, 7 de Dezembro - Aprova a lista de equipamento mínimo de exigência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados (*lista em Anexo 1*) [10].

Despacho do Ministério da Saúde n.º. 29/95, de 17 de Agosto - Estabelece as substâncias autorizadas no fabrico de manipulados [10].

Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril - Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados [10].

Portaria n.º.769/2004, de 1 de Julho - Estabelece o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados [9].

Despacho n.º18694/2010, 18 de Novembro - Determina as condições de comparticipação de medicamentos e aprova essa lista (*lista em Anexo 2*) [9].

Deliberação n.º 1497/2004, de 7 de Dezembro - Define condições que são exigidas aos fornecedores de matérias-primas e a preparação de medicamentos manipulados [9].

Deliberação n.º 1498/2004, 7 de Dezembro - Define o conjunto de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida, assim como as condições dessa proibição [10].

Deliberação n.º 1504/2004, de 7 de Dezembro - Define os Formulários e Farmacopeias reconhecidos pelo INFARMED [10].

16.2. Boas Práticas de Fabrico de Manipulados

O farmacêutico ao preparar um medicamento manipulado deve garantir a qualidade da preparação, tendo presente o conhecimento das boas práticas na preparação de medicamentos manipulados em farmácia comunitária. Com o objetivo de criar medicamentos manipulados de qualidade, as normas de boas práticas incidem sobre oito vertentes essenciais: pessoal, instalações, equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, manipulação, controlo de qualidade e rotulagem [9].

16.3. Preço dos Medicamentos Manipulados

O preço de venda ao público dos medicamentos manipulados é determinado a partir de três vertentes distintas: o valor das matérias-primas, o valor dos materiais de embalagem e o valor dos honorários [9].

Relativamente ao valor dos honorários, definido por fator F, este apresenta-se como um valor fixo sendo multiplicado em função das formas farmacêuticas, quantidades preparadas, complexidade da técnica e tempo de preparação dos medicamentos manipulados. Este fator apresenta anualmente uma atualização na proporção do crescimento do índice de preços ao consumidor, divulgado pelo INE para o ano anterior [9]. No presente ano apresenta um valor de 4,87€.

Quanto ao cálculo do valor das matérias-primas e dos materiais de embalagem, este é definido com base no respetivo valor de aquisição [9].

Assim:

a) Matérias-Primas:

A partir da quantidade adquirida e seu preço de aquisição (sem IVA), calcula-se o preço para a quantidade unitária (1g). De seguida, sabendo a quantidade a usar, multiplica-se pelo fator multiplicativo [9].

Quilograma: 1,3

Hectograma: 1,6

Decagrama: 1,9

Gramma: 2,2

Decigrama: 2,5

Centigramas: 2,8

b) Honorários de Manipulação:

Dependendo da forma farmacêutica, multiplica-se o fator F pelo fator multiplicativo da forma farmacêutica preparada [9].

Em Anexo 3 apresenta-se a lista das várias formas farmacêuticas com o respetivo fator multiplicativo.

c) Material de Embalagem:

Os valores referentes aos materiais de embalagem são determinados pelo preço da aquisição (sem IVA) multiplicado pela quantidade usada e pelo fator multiplicativo 1,2 [9].

d) Preço de Venda ao Público do Medicamento Manipulado:

O preço de venda ao público dos medicamentos manipulados é o resultado da aplicação da fórmula:

$(\text{Valor dos honorários} + \text{valor das matérias-primas} + \text{valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3$,
acrescido o valor do IVA à taxa em vigor - 6% [9].

16.4. Comparticipação dos Medicamentos Manipulados

Os medicamentos manipulados comparticipados constam numa lista (*lista em Anexo 2*) que é aprovada anualmente por despacho do Ministro da Saúde, mediante proposta do conselho de administração do INFARMED.

A seleção dos medicamentos para efeitos de comparticipação assenta em critérios de natureza técnico-científica que evidenciam a eficácia e efetividade terapêutica. Por outro

lado, a comparticipação dos medicamentos manipulados implica uma avaliação quanto às preparações que justificam.

O medicamento manipulado comparticipado deve ser prescrito mediante indicação na receita da substância ou substâncias ativas, respetiva concentração, excipiente ou excipientes aprovados e forma farmacêutica.

Não serão comparticipados medicamentos manipulados em que a prescrição mencione marcas de medicamentos, produtos de saúde ou outros produtos.

São comparticipados em 30% do respetivo preço os medicamentos que constem da lista supracitada [9].

16.5. Receituário dos Medicamentos Manipulados

A receita de medicamentos manipulados apresenta duas particularidades. Em primeiro lugar, não pode ter mais nenhum medicamento prescrito sem ser o manipulado a realizar, sob pena de perder a comparticipação do mesmo. Em segundo lugar, ter a palavra “Manipulado”.

17. Dispensa de MSRM

Um MSRM é, tal como o nome indica, aquele que só pode ser dispensado perante apresentação de uma prescrição médica, devido ao facto da sua utilização sem vigilância médica representar um risco acrescido para o utente.

O modelo de receita médica adotado pelo SNS e a maior parte dos subsistemas de saúde está de acordo com a Portaria n.º 1501/2002, de 12 de Dezembro [11].

Quando um utente entra na farmácia com uma prescrição médica, existe um conjunto de procedimentos a seguir pelo farmacêutico, no sentido de dispensar o(s) medicamento(s) prescrito(s), nomeadamente a verificação da validade e autenticidade da receita, as formalidades respeitantes ao próprio utente, médico e sistema de saúde e ainda o conteúdo da receita.

17.1. Validade e Autenticidade da Receita

Quando estamos perante uma receita médica eletrónica é essencial a confirmação de todos os campos antes de faturarmos os produtos.

- Número da receita (número único que é atribuído pelo Sistema Central de Prescrições ou, em casos excecionais, pelo *software* de prescrição de acordo com regras estabelecidas; é constituído por 19 dígitos)
 - Identificação do local de prescrição
 - Identificação do prescriptor
 - Identificação do utente
 - Regime de comparticipação.

No caso de regimes especiais de comparticipação, a receita deve indicar os diplomas que concedem comparticipações especiais aos medicamentos e outros produtos. Esta seleção será impressa na receita sob a forma do respetivo diploma legal.

Identificação do medicamento:

- Denominação Comum Internacional (DCI) ou nome da substância ativa; marca ou genérico;
- Dosagem (Dos)
- Forma Farmacêutica (FF)
- Dimensão da embalagem (Dim)
- Número de embalagens

(De notar que podem ser prescritos até 4 medicamentos diferentes, num máximo de 4 embalagens, não podendo ser dispensadas mais de 2 embalagens do mesmo medicamento).

- Posologia e duração do tratamento
- Data da prescrição - a receita normal tem um prazo de validade de 30 dias e as renováveis tem um prazo alargado de 6 meses.
- Assinatura do prescriptor

Por vezes, existem situações em que é permitida a aceitação de receitas manuais. Para que a receita seja válida, terá de incluir os seguintes elementos:

- Identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta, se aplicável. Nas unidades de saúde, no caso de a prescrição ser para um doente pensionista abrangido pelo regime especial, a vinheta deverá ser verde de identificação da unidade de saúde.
- Vinheta azul identificativa do prescriptor
- Especialidade médica, se aplicável, e contacto telefónico
- Identificação da exceção que justifica a utilização da receita manual, assinalando com uma cruz na alínea correspondente
- Nome e número de utente
- Regime especial de comparticipação de medicamentos, definido pelas siglas “R” e ou “O” (se aplicável)
- Identificação do medicamento - como nas receitas eletrónicas, sendo que o número de embalagens prescritas deve constar em cardinal e por extenso.
- Identificação do diploma que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos, se aplicável
- Data de prescrição - a receita médica manual é válida pelo prazo de trinta dias contado a partir da data de emissão
- Assinatura do Prescriptor

Nota: as receitas manuais não podem apresentar rasuras, sem a assinatura do médico por baixo. Caso contrário, as receitas não são aceites na farmácia, pois não são participáveis.

17.2. Exceções

Quando numa receita está prescrito unicamente um medicamento e está assinalada a “Exceção a) do n.º 3 do art. 6º”, só pode ser dispensado o medicamento que consta na receita. Por outro lado quando está assinalada a justificação técnica “Exceção b) do n.º 3 do art. 6.º - Reação adversa prévia”, também só pode ser dispensado o medicamento que consta da receita. Se estiver assinalada a justificação técnica “Exceção c) do n.º 3 do art. 6º - Continuidade de tratamento superior a 28 dias”, apenas pode ser dispensado o medicamento prescrito ou escolher um medicamento com igual ou menor preço [12].

17.3. Acordos com o SNS e Outros Organismos de Participação

A associação Nacional das Farmácias (ANF) tem acordos estabelecidos com numerosas entidades participadoras, sendo que o Serviço Nacional de Saúde apresenta maior número de participações, dividindo-se em dois subgrupos - 01 - Serviço Nacional de Saúde (SNS) - Regime Geral e 48 - Serviços Nacional de Saúde - Regime Especial. Dentro destes dois subgrupos, podem existir diferentes situações, dependendo se há aplicação de Diplomas, se se tratam de manipulados (47), doenças profissionais (41), entre outros.

Existem outras entidades que não o SNS, como PT (09), Bancários Sul/ilhas (BV), Caixa Geral de Depósitos (13) que podem apresentar complementaridade com o SNS ou não.

17.4. Participações Especiais

Este tipo de participações engloba um grupo específico de fármacos que colmatam problemas de saúde pública, principalmente em doentes crónicos. Para ser feita esta participação tem de estar descrito na receita o Despacho, Portaria ou Decreto-Lei que complementa essa alteração na participação.

Patologias abrangidas por regimes especiais: Paramiloidose, Hemofilia, Hemoglobinopatias, Doença de Alzheimer, Psicose Maníaco-Depressiva, Doença Inflamatória Intestinal, Artrite Reumatóide e Espondilite Anquilosante, Dor Crónica não Oncológica Moderada a Forte e Psoríase. De notar que medicamentos utilizados no âmbito da procriação medicamente assistida também são alvo de participação especial [13].

Neste contexto, importa ainda referir que para algumas destas patologias o diploma só poderá ser aplicado se prescrito por médico da especialidade (exemplo: doença de Alzheimer - médico Neurologista e/ou Psiquiatra).

Em Anexo 4, apresenta-se uma tabela que indica a sua percentagem de comparticipação, a legislação envolvida em cada patologia e especialidade do médico prescriptor.

Existe outra comparticipação especial, incluída no Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes, publicada na Portaria nº 364/2010, de 23 de Junho, na qual se definem os preços máximos de venda ao público das tiras-teste para determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria, das agulhas, seringas e lancetas destinadas aos utentes com diabetes. A comparticipação do Estado no custo de aquisição mantém-se é de 85% do PVP das tiras-teste e de 100% do PVP das agulhas, seringas e lancetas destinadas aos utentes do SNS e outros organismos participantes [14].

17.5. Dispensa/Aviamento da Receita

Após validada a receita, procede-se à recolha dos medicamentos. É realizada transcrição da posologia e duração do tratamento nas embalagens dos medicamentos e dada informação verbal necessária. Esta deve ser muito clara e objetiva e o farmacêutico deve certificar-se que o utente percebeu toda a informação que lhe foi transmitida.

Segue-se a execução informática da receita: introdução dos medicamentos (leitura ótica dos códigos de barras) → introdução do organismo participante (aplicação de portaria/despacho, se for o caso) → finalização da venda: a impressora pede a colocação da receita e imprime no verso os códigos de barras dos medicamentos dispensados (documento para faturação) → o utente terá de assinar a receita em função do direito de opção → impressão da fatura a entregar ao utente → carimbo e rubrica da receita e da fatura.

Existem situações em que, por falta de receita, se efetua uma “venda suspensa”. Esta venda pode ser efetuada de duas formas: a crédito ou não. No primeiro caso, o utente não paga os medicamentos no momento, ficando o registo na sua ficha, e apenas efetua o pagamento após regularização da situação com uma receita. No segundo caso, o utente paga o medicamento na totalidade, dado que não pode ser introduzido o organismo participante, e recebe a diferença quando apresentar uma receita.

No caso de medicamentos manipulados, na ausência de código de barras, introduz-se a palavra “MANIPULADO” e o preço é colocado manualmente.

18. Dispensa de MNSRM

A automedicação é o processo que conduz a que o doente assuma e se responsabilize pela melhoria da sua saúde, através da toma de medicamentos não sujeitos a receita médica, destinados à prevenção e ao alívio de problemas de saúde sem gravidade e passageiros, sem recurso à consulta médica.

A automedicação é uma prática corrente nos dias de hoje, em grande parte devido ao acesso cada vez maior da população à informação sobre medicamentos e cuidados de saúde. A farmácia comunitária apresenta-se como um local primordial para resolução de problemas de saúde, sendo que o farmacêutico é solicitado ativamente na transmissão de informação sobre a resolução desses problemas e muitas vezes através de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).

O Decreto-Lei n.º 209/94, de 6 de Agosto, define o regime jurídico de classificação de medicamentos de uso humano [15].

Medicamentos Sujeitos a Receita Médica: medicamentos que preenchem uma das seguintes condições:

- Constituir direta ou indiretamente um risco, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Ser utilizados em quantidade considerável para fins diferentes daquele a que se destinam, se daí puder resultar qualquer risco, direto ou indireto, para a saúde;
- Conter substâncias ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade e/ou efeitos secundários seja indispensável aprofundar;
- Ser prescritos pelo médico para administração por via parentérica [15].

Medicamentos Não sujeitos a Receita Médica: medicamentos que não preenchem qualquer das condições mencionadas; não são participáveis, salvo em casos excecionais devidamente justificados por razões de saúde pública e o seu regime de preços é ficado por portaria conjunta dos Ministros da Saúde e do Comércio e Turismo [15].

Uma vez que a prática da automedicação pode acarretar problemas de saúde decorrentes de uma inadequada utilização dos medicamentos, a utilização dos MNSRM deve constituir uma responsabilidade partilhada entre as autoridades, os profissionais de saúde e o próprio doente. Desta forma foi publicado no Diário da República o Despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro, que criou no âmbito do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, o grupo de consenso sobre automedicação e a primeira lista de situações passíveis de automedicação [16]. *Em Anexo 5 está apresentada essa lista.*

O processo de aconselhamento em automedicação conduz à indicação farmacêutica, ou seja, ao ato, através do qual o farmacêutico analisa os sinais e sintomas do doente e recomenda o MNSRM adequado ao seu estado fisiopatológico. Para tal existem protocolos de atuação específicos para determinadas situações patológicas, que permitem avaliar a situação e fazer a proposta de tratamento.

Ao longo do estágio, deparei-me com inúmeras situações em que os utentes procuravam soluções para casos fisiopatológicos agudos e de gravidade ligeira, de destacar, diarreia e obstipação, gripe e constipação, tosse, dispepsia, azia e dor. Após uma abordagem na tentativa de perceber toda a sintomatologia - duração, gravidade, periodicidade, cronicidade dos sintomas, eram indicadas medidas não farmacológicas e disponibilizados MNSRM. Nalguns casos, alguns utentes foram aconselhados a ir ao médico, dado que eram problemas que exigiam um diagnóstico mais aprofundado.

Sem dúvida que o farmacêutico é o profissional de saúde que contacta primeiro com o problema apresentando um papel extremamente importante e primordial no tratamento ou resolução de um problema de saúde.

19. Receituário e Faturação

A dispensa de MSRM tem por trás todo um conjunto de procedimentos burocráticos, no sentido de assegurar o reembolso à farmácia pelas entidades participadoras. Aquando da dispensa, são emitidos pelo sistema informático dois documentos:

- **Documento para faturação:** o documento para faturação é impresso no verso da própria receita durante o atendimento. Este documento é um comprovativo da venda e neles estão contidos os seguintes elementos:

- Identificação da farmácia e do Diretor-Técnico
- Data
- Organismo de faturação
- N° de lote
- N° da receita
- N° de venda
- Código de trabalho do operador
- Nome do(s) medicamento(s) dispensado(s)
- Quantidade de medicamentos dispensados
- Código(s) de barras do(s) medicamento(s) dispensado(s)
- PVP e PRef (grupo homogéneo) do(s) medicamento(s) dispensado(s)
- Participação
- Preço a pagar pelo utente

- **Fatura:** Este documento é entregue ao utente, devidamente carimbado e rubricado pelo responsável da dispensa, servindo como comprovativo de compra e dedutível no IRS, no caso dos medicamentos abrangidos (IVA 6%) e serviços prestados (isentos de IVA). De notar que medicamentos com IVA 23% também são dedutíveis no IRS, acompanhados pela fotocópia da receita.

Destinando-se ao utente, este documento contém:

- Identificação da farmácia e do Diretor Técnico
- N° da fatura
- N° de venda
- Data
- Nome do utente
- N° de contribuinte (facultativo) do utente
- Nome do(s) medicamento(s) dispensado(s)
- Quantidade de medicamentos dispensados
- PVP do(s) medicamento(s) dispensado(s)
- Preço de referência
- Participação
- Preço a pagar pelo utente
- Taxa de IVA

Após a dispensa, as receitas são guardadas em local próprio, separadas por organismos de faturação, para logo que possível serem conferidas e organizadas.

19.1. Conferência do Receituário

A reconfirmação é um ato extremamente importante, pois permite detetar possíveis erros ocorridos no ato da dispensa - troca de dosagem, quantidade dispensada e/ou faturada, troca de medicamento, erros da própria receita, entre outros.

Assim, a reconfirmação do receituário deve incidir sobre os seguintes elementos:

- Confirmação dos medicamentos indicados na receita com os faturados - terá de corresponder ao mesmo prescrito e faturado ou o medicamento faturado terá de estar no mesmo grupo homogéneo do medicamento prescrito.

- Organismo de participação
- Portarias/despachos
- Assinatura do médico
- Validade da receita
- Carimbo da farmácia
- Assinatura de quem efetuou a dispensa e data do atendimento.

19.2. Processamento do Receituário

As receitas são processadas informática e diariamente. À medida que chegam à farmácia, as receitas vão sendo numeradas pelo sistema informático, que as agrupa em lotes de 30, em cada organismo participante. Quando um lote tem 30 receitas, está completo e é iniciado um novo lote.

Quando os lotes estão completos, procede-se à emissão dos respetivos *Verbetes de Identificação de Lote*, através do *Sifarma 2000* - Menu Geral: “Facturação” → “Gestão de Lotes por Faturar” → “Faturação em Curso” → insere-se o organismo → “Imprimir Lotes” → nº de lote → autorizar a impressão.

O verbete é agrafado ao respetivo lote e deve conter: identificação e carimbo da Farmácia, o respetivo código da ANF, identificação do lote, série, mês e ano a que se refere, número de etiquetas, importância total do lote correspondente ao PVP, importância total paga pelos utentes e importância total paga pelo organismo em causa.

No final de cada mês, efetua-se o “Fecho dos lotes”, imprimindo-se uma listagem que constitui o resumo dos lotes de todos os organismos como movimento na faturação, para controlo interno da farmácia.

Caso existam lotes que não estejam completos, efetua-se a transferência das últimas receitas do último lote, para preencher esses mesmos lotes incompletos.

Emitte-se a *Relação Resumo de Lotes* (identificação de todos os lotes de um organismo) e a *Fatura Mensal* de cada organismo. Para tal, acede-se ao item “Faturação” e depois a “Resumo de lotes e faturação”, introduz-se o organismo, faz-se a impressão de 3 cópias da *Relação Resumo de Lotes* e de 5 cópias da *Fatura Mensal*.

A faturação deve ser efetuada e enviada aos respetivos organismos até ao dia 10 de cada mês. Os lotes das receitas do SNS são recolhidos pela transportadora que os faz chegar ao Centro de Conferências de Receituário da Maia (Administração Central do Sistema de Saúde). Os lotes das receitas das restantes entidades são enviados para a ANF, que depois as encaminha para as entidades respetivas.

Os lotes de receitas faturadas no SNS são enviados, acompanhados dos respetivos *Verbetes de Identificação de Lote*, de 2 cópias da *Relação Resumo de Lotes* e de 2 cópias da *Fatura Mensal*. Caso hajam devoluções de receituário de meses anteriores, os quais originem notas de crédito, também têm de se enviar 2 cópias dessa nota de crédito a acompanhar o receituário. Todos os documentos emitidos (faturas, notas de crédito ou notas de débito) têm de se enviar posteriormente uma cópia à ANF. As restantes 2, destinam-se 1 à contabilidade e outra ao arquivo da farmácia.

Os lotes enviados para a ANF são acompanhados dos respetivos *Verbetes de Identificação de Lote*, bem como de 3 cópias da *Relação Resumo de Lotes* e 3 cópias da *Fatura Mensal*. As restantes 2 cópias desta ficam na farmácia: uma para contabilidade e outra para arquivo (5

anos). É ainda enviado à ANF uma listagem comprovativa da entrega do receituário, emitido também pelo sistema informático, no item “Faturação”.

Verbetes de Identificação de Lote:

- Identificação do Organismo
- Identificação da farmácia: nº ANF e nº SNS
- Carimbo da Farmácia
- Mês, ano, série
- Nº Lote
- Nº de receitas do lote
- Nº de etiquetas ou códigos de barras
- PVP (Total)
- Comparticipação do Utente (Total)
- Comparticipação do organismo (Total)

Relação Resumo de Lotes:

- Identificação do organismo
- Identificação da farmácia: nº ANF e nº SNS
- Mês, ano
- Nº dos lotes
- Nº receitas em cada lote
- Nº de etiquetas em cada lote
- PVP de cada lote
- Comparticipação do utente de cada lote
- Comparticipação do organismo de cada lote

Fatura Mensal:

- Nº da fatura, mês, ano
- Identificação da farmácia: nome, morada, nº ANF, nº contribuinte, carimbo e assinatura do Diretor Técnico
- Identificação da Entidade: nome, morada e nº de contribuinte
- Nº de lotes
- Nº de receitas por lote
- PVP (Total)
- Comparticipação dos utentes
- Valor a pagar pela entidade

Quando se verificarem erros no receituário, estes podem ser corrigidos no item “Correção de lotes”, no caso de erro no preço, nº de embalagens ou troca de um produto. Se o erro for no organismo ou falta de portaria, abate-se a receita incorreta e cria-se a correta.

20. Estupefacientes e Psicotrópicos

As substâncias psicotrópicas e estupefacientes possuem um estatuto legal especial, que passa por um controlo bastante apertado no que diz respeito a todas as atividades com elas relacionadas, quer se trate da distribuição, receção, dispensa ao público ou outras. Desta forma, estas substâncias requerem na farmácia procedimentos igualmente especiais e obrigatórios por lei, no que diz respeito a todas as atividades que os envolvem, desde a sua entrada na farmácia até à sua saída.

Os fármacos psicotrópicos são fármacos que atuam sobre o sistema nervoso central (SNC) e desde que usadas corretamente trazem bastantes benefícios a um grande número de doentes. No entanto, sendo fármacos depressores do SNC, podem apresentar ação anestésica, sedativa, hipnótica, anti epiléptica, narcótica, analgésica e antipirética, cujo abuso indevido conduz a dependência e toxicomania.

O Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro [17] e o Decreto Regulamentar n.º 61/94 de 12 de Outubro [18] descrevem as diretrizes controladoras da utilização deste tipo de substâncias, com o fim de evitar o seu uso para outros fins que não terapêuticos.

Dado o seu estatuto especial, estes medicamentos são habitualmente menos vendidos na farmácia do que os medicamentos em geral. Os mais vendidos são Subutex® e o seu genérico (substância ativa - buprenorfina) e Ritalina® (substância ativa - cloridrato de metilfenidato).

20.1. Receção e Armazenamento

As encomendas de substâncias psicotrópicas e estupefacientes são obrigatoriamente acompanhadas de uma Requisição de Psicotrópicos (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 [17]), datada e assinada pelo Diretor Técnico ou Farmacêutico responsável do armazém e da farmácia. A requisição é elaborada em duplicado, ficando um exemplar na posse do requisitante (farmácia) e outro do fornecedor.

Os medicamentos são introduzidos normalmente no *stock* do sistema informático, sendo que após finalização da entrada no *stock*, é obrigatório registar o número de registo de entrada no duplicado da fatura e arquivar no dossier destinado para o efeito.

20.2. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes

A dispensa deste tipo de substâncias está sujeita a procedimentos normalizados e exigências que se prendem com a legislação especial que os rege.

No ato da dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes, surge no sistema informático um quadro de preenchimento obrigatório, sendo necessário registar - nome do médico prescriptor,

nome do doente e adquirente, suas moradas respectivas, idade e número de identificação pessoal do adquirente. Neste caso, é obrigatório a apresentação de um documento de identificação pelo adquirente, caso contrário não é permitida a dispensa. Tal como nos MSRM, é impresso o documento para faturação no verso da receita e deverá ser assinada pelo adquirente dos medicamentos. Ao finalizar a venda, são emitidos três documentos: Fatura da venda, e dois recibos comprovativos da venda/saída do psicotrópico que seguidamente são anexadas à fotocópia da receita e arquivadas num *dossier*.

21. Benzodiazepinas

As Benzodiazepinas representam uma classe de fármacos que atuam como depressores do Sistema Nervoso Central, sendo utilizadas como sedativos, hipnóticos, relaxantes musculares, atividade anti convulsivante, entre outros. Apresentam uma elevada dependência e vários efeitos secundários que podem ser prejudiciais se este tipo de fármacos não for justificável de dispensa, perante uma situação fisiopatológica específica.

Apesar de não apresentarem um conjunto de procedimentos tão exigente como a dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes, apresentam também algumas particularidades.

Em primeiro lugar, só são disponibilizados quando apresentada uma receita e todo o processo de venda é realizado de modo similar aquando da dispensa de outros MSRM.

Relativamente à receção de benzodiazepinas, é realizada de modo similar aos outros medicamentos, sendo que na finalização da receção, e tal como se procede nos Psicotrópicos e Estupefacientes, é obrigatório registar o número de registo de entrada no duplicado da fatura da encomenda e arquivar num *dossier* utilizado para esse fim.

Estão também arquivadas as listagens de entradas de BDZ, nas quais consta o fornecedor, data de entrada, N° do documento e o produto em questão e também arquivadas a requisição de benzodiazepinas de cada mês com o carimbo da farmácia e do fornecedor e assinatura do Diretor Técnico ou farmacêutico responsável da farmácia e do Armazém fornecedor. Por outro lado, estão arquivadas o resumo de todas as quantidades pedidas e fornecidas ao longo do mês, onde consta para cada produto o respetivo número de fatura, código, data de entrada e número de registo da entrada. Este documento deve estar carimbado pela farmácia e pelo fornecedor e assinado pelo Diretor Técnico ou Farmacêutico Responsável pela farmácia e Armazém fornecedor.

Mensalmente, são confirmados os *stocks* de Benzodiazepinas. A partir do *Sifarma 2000*: Menu Geral → Produtos → Gestão de BDZ/Gestão de Psicotrópicos → Balanço Entrada/Saída → Seleção de Datas (desde o ultimo dia do mês anterior em que foram verificados os *stocks*, até

ao dia em que os stocks irão ser novamente confirmados) → é impresso um documento com todas as benzodiazepinas que saíram nesse mês e confirmados os *stocks*. Caso não estejam de acordo com o documento impresso, será analisada a possível razão e corrigido o erro. Normalmente, os erros de *stock* têm origem na receção dos produtos.

22. Aspetos Deontológicos, Éticos e Legais no Atendimento ao Utente

O ato farmacêutico deve seguir uma vertente ética e deontológica, segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. De destacar:

Capítulo II, referente aos deveres gerais dos farmacêuticos:

Artigo 5º - “O farmacêutico é um agente de saúde cumprindo-lhe executar todas as tarefas que ao medicamento concernem, todas as que respeitem às análises clínicas ou análises de outra natureza de idêntico modo suscetíveis de contribuir para a salvaguarda da saúde pública e todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde” [19];

Artigo 6º - “1 - A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e da pessoa humana em geral, devendo por o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito das pessoas a terem acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” [19];

“2 - No exercício da sua profissão o farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que nela se encerra, o dever ético de a exercer com a maior diligência, zelo e competência e deve contribuir para a realização dos objetivos de uma correta política de saúde” [19];

Artigo 8º - “Considerando a constante evolução das ciências farmacêuticas e médicas, o farmacêutico deve manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade, por forma a que possa desempenhar conscientemente as suas obrigações profissionais perante a sociedade” [19];

Artigo 14º - “O farmacêutico que esteja ao serviço da Administração Pública deverá cumprir as normas deontológicas deste Código, sem deixar de observar as obrigações próprias do cargo que desempenha e das correspondentes disposições específicas” [19];

Capítulo III, referente ao sigilo profissional:

Artigo 25º - “Os farmacêuticos são obrigados ao sigilo profissional relativo a todos os factos de que tenham conhecimento no exercício da sua profissão com exceção das situações previstas na lei” [19];

Capítulo V, referente à relação com os utentes:

Artigo 33º - “Nas relações com os utentes o farmacêutico deve observar a mais rigorosa correção, cumprindo escrupulosamente o seu dever profissional e tendo sempre presente que se encontra ao serviço da saúde pública e dos doentes” [19].

O farmacêutico apresenta um lugar primordial no aconselhamento. Por um lado, faz a ligação médico - utente e por outro, é o profissional mais acessível na intervenção primordial de um problema de saúde, dada a sua formação científica e profissional que permite que atue a esse nível.

O diálogo entre o farmacêutico e o utente é parte integral e fundamental da ação farmacêutica, sendo que é de extrema importância a interpretação rápida do utente ao nível social e cultural, a fim de adequar a linguagem, de modo a estabelecer-se um ambiente de confiança e de forma a conseguir explicar toda a informação essencial para que o utente usufrua ao máximo da terapêutica.

23. Programa Valormed

Sendo a preservação do meio ambiente uma preocupação constante nos dias que correm, é importante a existência de um sistema que assegure o reencaminhamento dos medicamentos fora de uso e embalagens vazias, evitando que estes resíduos, muitas vezes tóxicos, contaminem irremediavelmente o ambiente.

A Valormed é a sociedade gestora do sistema integrado de gestão de resíduos de embalagens e de medicamentos fora de uso, após consumo.

Por força da transposição da Diretiva Comunitária 94/62/CE, foi criada uma legislação específica sobre os resíduos de embalagens, que obriga todas as empresas ao cumprimento de normas de gestão destes resíduos [20]. Assim, a Indústria Farmacêutica, as Empresas Distribuidoras de Medicamentos e as Farmácias organizaram o sistema Valormed, para melhorar a gestão de resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso.

As farmácias são o “rosto” da Valormed junto do público, assumindo um papel de primeira linha na recolha das embalagens e dos medicamentos fora de uso, após consumo, bem como no aconselhamento e sensibilização de todos os utentes para esta necessidade. Nas farmácias estão disponíveis contentores especiais para a recolha de medicamentos fora de uso e embalagens vazias. Estes resíduos são recolhidos e enviados para uma eliminação segura,

através da valorização energética, uma vez que o seu tratamento adequado contribui para preservar a Saúde Pública e o Ambiente.

Considera-se que um medicamento está fora de uso quando, por um lado, o seu uso foi suspenso por indicação médica, quando está fora do seu prazo de validade ou o acondicionamento foi incorreto, levando a alteração do medicamento.

24. Determinação Mensal da Temperatura e Humidade

O controlo das condições atmosféricas, nomeadamente da temperatura e humidade, é muito importante para assegurar o adequado acondicionamento dos produtos farmacêuticos e manutenção das suas características ao longo do prazo de validade definido.

Desta maneira, o INFARMED recomenda o controlo mensal da temperatura e humidade do frigorífico, do laboratório e de outras zonas de armazenamento de medicamentos, sendo para tal indispensável a colocação de aparelhos de medição, os termohigrómetros, nessas zonas. Estes aparelhos registam permanentemente os valores de temperatura e humidade, que são posteriormente traduzidos graficamente em função do tempo. O procedimento é meramente informático, sendo apenas de salientar a importância da análise dos gráficos obtidos, com o objetivo de detetar anomalias que possam comprometer a garantia de qualidade dos medicamentos armazenados.

Na Farmácia Ferrer é realizada uma impressão e análise mensal destes gráficos.

O termohigrómetro deve ser calibrado de ano a ano e os boletins analíticos de calibração, devem ser guardados obrigatoriamente na farmácia.

25. Consulta a um Centro de Documentação e Informação

A vertente de prestação de informação ao público na área da saúde e do medicamento, levada a cabo na farmácia comunitária, exige que o farmacêutico de farmácia comunitária esteja permanentemente informado e possua fontes credíveis e acessíveis de informação. Desta forma, foram criados pelas associações profissionais centros de informação e documentação, vocacionados para esclarecer as dúvidas que vão surgindo no dia-a-dia da farmácia.

A ANF possui três departamentos técnico-científicos de informação: **CEDIME**, **CEFAR** e **LEF**. O **CEDIME - Centro de Documentação e Informação de Medicamentos** - permite que o farmacêutico, no ato do atendimento, possa encontrar resposta às dúvidas colocadas pelo

utente e promove programas de saúde junto das populações, através da entrega de informação sobre o medicamento. O **CEFAR - Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia** - desenvolve estudos farmacoepidemiológicos e farmacoeconómicos em cooperação com os farmacêuticos comunitários, fornecendo também informação aos profissionais de saúde no sentido de contribuir para o uso racional do medicamento e para uma correta automedicação. O **LEF - Laboratório de Estudos Farmacêuticos** - é um laboratório independente subsidiado pelos farmacêuticos comunitários, cujos objetivos são apoiar os farmacêuticos de oficina na garantia de qualidade de todos os produtos que são dispensados.

A Ordem dos Farmacêuticos possui também um centro de investigação: o **CIM - Centro de Informação do Medicamento** - que disponibiliza informação atualizada de forma a contribuir para que o farmacêutico tome uma decisão rápida e objetiva sobre a utilização de um medicamento.

O INFARMED possui também o **CIMI - Centro de Informação do Medicamento do Infarmed** - e ainda uma Linha do Medicamento (800 222 444).

Os centros de informação e documentação, que disponibilizam informação permanente ao farmacêutico comunitário, constituem uma mais-valia na satisfação das necessidades do conhecimento que o doente tem nos dias de hoje, permitindo o esclarecimento de dúvidas que surjam no ato da dispensa e no dia-a-dia da profissão farmacêutica.

26. Medicamentos Genéricos

Os medicamentos genéricos constituem uma possibilidade de redução dos custos de saúde, quer por parte do utente, quer pelo Estado. O farmacêutico é um dos profissionais intervenientes neste processo, uma vez que informa o utente das vantagens destes medicamentos a nível de custo e da sua equivalência aos medicamentos de marca, em termos de qualidade, segurança e eficácia.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 242/2000 de 26 de Setembro, o Medicamento Genérico apresenta a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, sob a mesma forma farmacêutica e, através de estudos de bioequivalência, tem igual eficácia, relativamente ao medicamento de marca [21].

De acordo com o Artigo n.º 120 - A do Decreto-Lei 176/2006 de 30 de Agosto, o Farmacêutico deve informar o doente da existência de medicamentos com a mesma substância ativa, mesma forma farmacêutica, mesma dosagem do medicamento prescrito e também sobre os medicamentos que apresentam um preço mais baixo disponível no mercado e que são comparticipados pelo SNS. Por outro lado, as farmácias devem ter disponível para venda, no mínimo três medicamentos com a mesma substância ativa, mesma forma farmacêutica e

mesma dosagem, em que o seu PVP esteja entre os cinco preços mais baratos. Ainda de acordo com o Artigo, o Utente tem o direito de optar por qualquer medicamento que apresente a mesma DCI (Denominação Comum Internacional) da substância ativa, forma farmacêutica e dosagem do medicamento [22].

27. Conclusão

A farmácia é um local de saúde primordial e de grande acessibilidade, para resolução e orientação dos utentes sobre algum problema de saúde ligeiro ou de início agudo. O farmacêutico comunitário é muito mais do que um mero dispensador do medicamento. É um especialista no medicamento, apresentando um papel íntegro na farmácia, e é sem dúvida o grande pilar na intervenção na promoção da saúde pública, na doença e na transmissão de conhecimento.

A Farmácia Ferrer proporcionou-me uma formação muito diferenciada, exigente e competente. É uma farmácia muito dinâmica, muito pro ativa, com uma equipa de profissionais muito empenhada no sucesso da empresa. Tive o privilégio de me integrar nesta equipa de trabalho durante os últimos meses e, apesar de saber que tenho ainda muito a aprender, este primeiro contato com a realidade da prática farmacêutica, permitiu-me reconhecer ainda mais, o grande valor e importância da profissão.

Apesar das farmácias comunitárias estarem a passar um período crítico, é importante, mais do que nunca, ser competente, exigente e trabalhador, de modo a não deixar banalizar esta excelente profissão, tornando-a cada vez mais necessária, respeitada e reconhecida pela sociedade.

Como futura farmacêutica trabalharei no sentido de preservar e de defender esta classe de profissionais de saúde, os Farmacêuticos.

28. Bibliografia

1. Decreto-Lei N.º 53/2001, de 8 de Março, *Diário da República N.º48, I Série*. Ministério da Saúde 2007.
2. Mesquita, A., *Direito Farmacêutico*. 4ª Edição, 2011.
3. *Atribuições e Intervenção*. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1852): Consultado em: 26/6/2013.
4. *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)*. Ordem dos Farmacêuticos, 2009. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3082.pdf); Consultado em: 26/6/2013.
5. *Apresentação*. INFARMED. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/APRESENTACAO). Consultado em: 26/6/2013
6. Serafim Guimarães, D.M., Patrício Soares da Silva, *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*. Porto Editora, 2006.
7. Anabela Madeira, C.S., Maria Rute Santos, *CHECKSAÚDE Guia Prático - Risco Cardiovascular - Parâmetros e Intervenção Farmacêutica*. Associação Nacional das Farmácias - Departamento de Programas de Cuidados Farmacêuticos, 2005.
8. *Administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação*. INFARMED Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO_DE_ENTIDADES/FARMACIAS/SERVICOS_AOS_UTENTES/ADMINISTRACAO_VACINAS): Consultado em: 26/6/2013.
9. *Medicamentos Manipulados* INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MEDICAMENTOS_MANIPULADOS/manipulados.pdf): Consultado em: 25/5/2013.
10. *Capítulo II - Medicamentos Manipulados* INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_II): Consultado em: 25/5/2013.
11. Portaria n.º 1501/2002, de 12 de Dezembro, *Diário da República N.º 287 - I Série B*. Ministério da Saúde.
12. *Lista de Perguntas mais frequentes (FAQ's)*. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/20121206_FAQs_30_INFARMED_ACSS.pdf): Consultado em: 26/5/2013.
13. *Dispensa exclusiva em Farmácia Oficina*. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Officina): Consultado em: 28/5/2013.
14. Portaria nº 364/2010, de 23 de Junho, *Diário da República, N.º 120 - I Série*. Ministério da Economia, da Inovação e do Desenvolvimento e da Saúde

15. Decreto-Lei n.º 209/94, de 6 de Agosto, Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/044_DL_209_94_VF.pdf . Consultado em: 5/6/2013).
16. Despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro, *Diário da República n.º 29 - 2ª Série, de 4 de Fevereiro de 2003*. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_I/011-D_Desp_2245_2003_1AltVF.pdf):. Consultado em: 9/6/2013.
17. Decreto-Lei n.º 15/93, 22 de Janeiro, *Diário da República N.º 18 - Série I-A*. Ministério da Justiça
18. Decreto Regulamentar n.º 61/94 de 12 de Outubro, *Diário da República N.º 236 - Série I-B*. Ministério da Justiça.
19. Luís Filipe Guerreiro, M.S., Susana Félix, *Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos*. Disponível em: http://ldf.planetaclix.pt/codigo_farm.htm):. Consultado em: 8/6/2013.
20. Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Valormed*. GROQUIFAR. Disponível em: http://www.groquifar.pt/divisao_artigo.php?id=21):. Consultado em: 10/6/2013.
21. Decreto-Lei n.º 242/2000, de 26 de Setembro, *Diário da República n.º 223 - Série - A I*. Ministério da Saúde
22. Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto, *Estatuto do Medicamento* Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf):. Consultado em: 8/6/2013.

Capítulo 2

Isoformas da enzima catecol-*O*-metiltransferase como alvo farmacológico na doença de Parkinson

1. Introdução

1.1. Doença de Parkinson

1.1.1. Contextualização Histórica

A doença de Parkinson (DP) é uma doença conhecida pelo Homem desde a Antiguidade. Existem descrições desta doença desde 1500 a.C., no sistema médico indiano ancestral *Ayurveda*, sob denominação de *Kampavat*. Na medicina ocidental, esta doença foi relatada pela primeira vez em 175 d.C. por Galeno [1].

No entanto, foi em 1817 que o médico James Parkinson descreveu a doença com base na observação de doentes nas ruas de Londres, na obra “*An essay on the Shaking Palsy*” [1]. Nesta publicação, a doença é definida como “*paralysis agitans*” (“paralisia agitante”) e na qual estão descritos os sintomas principais - tremores involuntários, diminuição da força muscular com tendência para a inclinação do tronco para a frente e alteração da marcha [2].

Na segunda metade do século XX, Jean-Martin Charcot sugeriu a mudança da doença para Doença de Parkinson (“*la maladie de Parkinson*”), em homenagem a James Parkinson. Foi Charcot que definiu o quadro clínico da doença de Parkinson, descrevendo o tremor de repouso, a rigidez muscular, a instabilidade postural, a bradicinesia e a ausência de fraqueza muscular como características clínicas da doença. Por outro lado, descreve-a também pela presença de disartria, disfagia, micrografia e outras alterações anatómicas. Charcot, define ainda o primeiro tratamento farmacológico [2].

No início do século XX, em 1960, foram descritas alterações neuropatológicas da *substancia nigra* e consequente deficiência de dopamina no corpo estriado na DP. O conhecimento da neuroquímica da doença levou ao desenvolvimento do fármaco *levodopa*. Em 1967, Cotzias e seus colaboradores demonstraram a eficácia da *levodopa* observando evidentes melhorias dos seus doentes. Atualmente, a *levodopa* representa ainda uma grande importância clínica na terapêutica da doença de Parkinson [3].

1.1.2. Fisiopatologia

A doença de Parkinson é uma doença lentamente progressiva do Sistema Nervoso Central (SNC) [4]. A descrição pormenorizada da fisiopatologia da doença ultrapassa o âmbito deste trabalho, no entanto, para melhor enquadramento do tema, é importante destacar pontos fundamentais característicos desta patologia.

A DP está relacionada com a lesão degenerativa dos neurónios dopaminérgicos da *substantia nigra (pars compacta)* [5]. A dopamina (DA) é um dos neurotransmissores envolvidos na coordenação motora. O fato de os neurónios da *substantia nigra (pars compacta)* degenerarem, ocorre a diminuição da libertação de dopamina para o corpo estriado, pela via nigroestriada. Em condições normais, a DA assumiria duas “funções” distintas ao atuar em diferentes recetores, recetor de dopamina D1 e recetor de dopamina D2. Ao ligar-se ao recetor D1 estimularia a via direta, que possibilita o movimento, por sua vez, ao ligar-se ao recetor D2, inibiria a via direta, que impede o movimento. Assim, com a diminuição da libertação de DA no corpo estriado, a via direta não é estimulada, logo não irá ocorrer o movimento. Por conseguinte, a via indireta não é inibida, estando excessivamente estimulada, o que impede o movimento [6].

Por outro lado, com a diminuição dos níveis de dopamina, acaba por ocorrer um desequilíbrio entre a dopamina e a acetilcolina, também presente no corpo estriado. Desta maneira ocorrem os característicos sintomas motores da DP [7].

Adicionalmente, a doença de Parkinson apresenta outra característica, a presença de Corpos de Lewys na via nigroestriada, que são corpos de inclusão citoplasmática, resultantes da acumulação de α -sinucleína [8].

É de notar que, para além da influência dopaminérgica, são descritos outros circuitos neurológicos que também estão comprometidos na DP, nomeadamente o serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico que contribuem para os sintomas não-motores da doença [1].

1.1.3. Sintomas Motores e Não Motores

Os sintomas da DP ocorrem quando 60-80% dos neurónios dopaminérgicos da *substantia nigra* estão degenerados [9]. A DP apresenta sintomatologia típica a nível motor como, bradicinesia, rigidez muscular e tremor de repouso. Estes sintomas trazem como consequências principais, dificuldades de equilíbrio, alterações na marcha e instabilidade postural [4]. Inicialmente, nem todos os doentes apresentam todos estes sintomas, podendo apresentar um ou dois, sendo que o tremor de repouso é sem dúvida, a característica principal da doença, ocorrendo em quase 70% dos doentes. Por outro lado, outro sintoma característico da doença é o bloqueio da marcha (“*freezing episodes*”), em que os doentes experimentam um súbito bloqueio aquando no início da marcha. Com o evoluir da doença este sintoma generaliza-se a todos os movimentos [10]. Os doentes com Parkinson apresentam grande dificuldade/impossibilidade de execução de movimentos finos, como apertar botões, fazer a barba, escrever, entre outros descritos [7].

Na literatura não estão apenas descritos sintomas motores, mas também alterações não motoras, sendo que as mais comuns são a demência e a depressão [10], seguidas de alterações a nível cognitivo, ansiedade, alucinações, ilusões, perturbações no sono, entre

outras [11]. Com a evolução natural da doença surgem sintomas relacionados com perturbações no funcionamento normal do sistema nervoso vegetativo (SNV) - seborreia frontal, sialorreia, hiper-hidrose, retenção-urinária e poliquiúria [4].

Estes sintomas motores e não motores são limitações bastante significativas para atividades da vida diária, tendo um impacto bastante negativo na qualidade de vida dos doentes [12].

1.1.4. Epidemiologia

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum a seguir à doença de Alzheimer [13]. Inúmeros estudos sugerem que a taxa de incidência e prevalência é maior numa faixa etária superior a 65 anos [14], o que sustenta que a DP é uma doença dependente da idade, afetando aproximadamente 1% da população mundial com idade superior a 65 anos [4] e mais de 4% da população com mais de 85 anos [15]. Estima-se que a DP apresente uma prevalência de 128-187 por 100 000 pessoas e uma incidência anual de 20 por 100 000 pessoas [12].

Apesar de existirem referências científicas que indicam diferenças na prevalência e incidência da DP relativamente a etnias e distribuição geográfica mundial, esses dados não são conclusivos. As diferenças devem-se principalmente a diferenças na metodologia aplicada, critérios de diagnóstico, classificação da doença e distribuição etária. Contudo, vários trabalhos científicos sugerem uma maior incidência e prevalência da DP na Europa comparativamente à Ásia e África [14].

Por outro lado, vários artigos defendem uma maior incidência e prevalência da DP no sexo masculino em relação ao sexo feminino, possivelmente devido a um papel protetor dos estrogénios, a uma maior probabilidade de exposição a tóxicos, assim como a uma maior probabilidade de traumatismos cranianos e a uma suscetibilidade recessiva dos genes localizados no cromossoma X [14]. No entanto também existem estudos em que não foram encontradas diferenças na prevalência da DP entre o sexo masculino e feminino [16].

Em 2005, o número estimado de doentes de Parkinson com idade superior a cinquenta anos no Mundo era entre 4,1 e 4,6 milhões. Prevê-se que no ano de 2030, esse número dispare para o dobro, atingindo valores compreendidos entre 8,7 e 9,3 milhões, em grande parte devido ao envelhecimento da população mundial [17] (Figura 1 e 2).

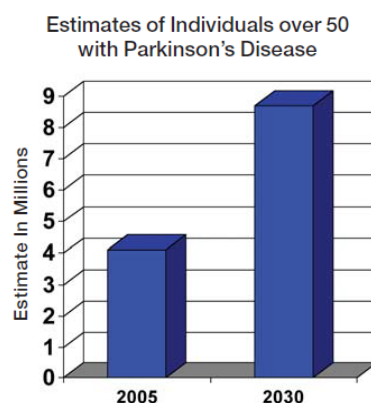


Figura 1 - Previsão do crescimento do número de doentes com Parkinson com idade superior a 50 anos para 2030 [18].

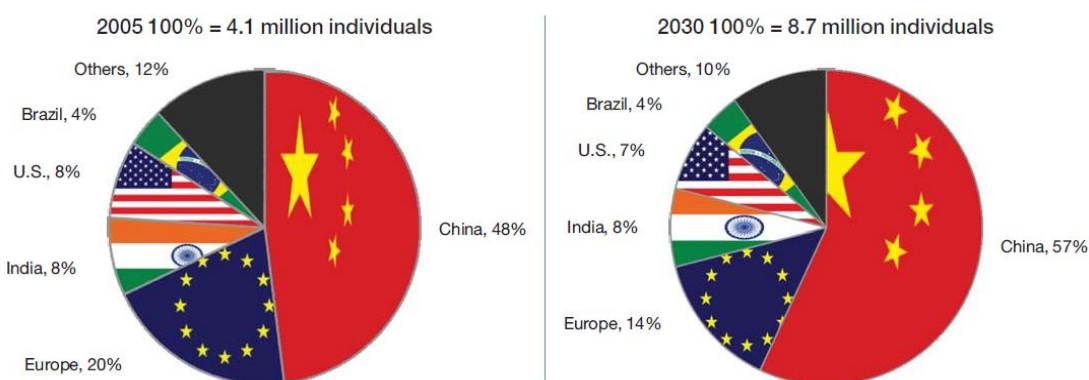


Figura 2 - Distribuição do número de doentes de Parkinson (%) por vários países, em 2005 e 2030 [18].

Em Portugal, cerca de vinte mil portugueses sofrem da doença de Parkinson [19]. Até à data não existem dados epidemiológicos recentes da DP em Portugal. No entanto, um estudo de 1994 revela que a prevalência da doença numa faixa etária definida é de 1,4 por 1000 para o sexo masculino e de 1,3 por 1000 para o sexo feminino. Numa faixa etária específica, de 75 anos ou mais em ambos os sexos, a prevalência foi maior, atingindo valores de 9 por 1000 [20].

1.1.5. Etiologia

Ao longo dos anos, o interesse da comunidade científica na etiologia da PD tem crescido substancialmente [16]. Acredita-se que a origem da doença resulte de uma combinação de fatores genéticos e ambientais [16, 21-23].

Ao longo das últimas décadas, fatores ambientais têm sido fortemente sugeridos [22]. Em 1983, várias pessoas desenvolveram sintomas característicos da DP após administração intravenosa de fármacos contaminados com 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) [16], neurotoxina que apresenta a capacidade de destruir seletivamente os neurónios dopaminérgicos da *substancia nigra*, causando assim, sintomas da DP permanentes [16, 21].

Este caso desencadeou a hipótese, de que substâncias exógenas podem estar relacionadas com o desenvolvimento da doença [21]. Deste modo, muitos estudos epidemiológicos mostraram a relação entre a DP e a exposição a pesticidas e herbicidas [16, 21, 22], associando a doença ao estilo de vida rural, ao consumo de água contaminada e efetivamente à exposição de pesticidas e herbicidas [16], visto que estas substâncias, nomeadamente o paraquato, diquato e rotenona, apresentam uma estrutura semelhante ao MPTP [22]. Por outro lado, a exposição a metais pesados como o ferro, manganês, cobre, chumbo, amálgama, alumínio e zinco, também pode estar relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento da DP, através da sua acumulação na *substancia nigra* e o aumento do *stress* oxidativo [16].

Apesar de vários estudos revelarem que fatores ambientais estão envolvidos no risco de desenvolvimento da DP, uma associação evidente à doença permanece ainda bastante inconclusiva [16, 22].

Relativamente ao contributo genético na etiologia da doença de Parkinson, que já tinha sido relatado por Charcot e colaboradores [24], este tem ganho um especial interesse, principalmente nas últimas décadas [22]. Vários estudos genéticos, que mostram a possível relação da DP à componente genética familiar, têm sido reportados e, de facto, a hipótese de que existe essa relação tem sido fortalecida [15]. Várias mutações em determinados genes estão descritas em diversos estudos, sendo que os genes mais descritos são: SNCA (PARK1), LRRK2 (PARK8), parkin, DJ-1(PARK7) e PINK1(PARK6) [15, 22, 25-27]. Por outro lado, vários *loci* têm sido relatados destacando, PARK2, PARK3 e PARK5 [16, 22, 24]. No entanto, apenas em aproximadamente 20% dos doentes com Parkinson está associada uma história genética familiar e formas monogénicas da doença são raras [15].

Os mecanismos pelos quais as mutações nos genes levam à neurodegeneração ainda não foram totalmente esclarecidos, no entanto vários estudos indicam que possam estar relacionados com a disfunção mitocondrial, *stress* oxidativo, agregação proteica e défice na degradação da proteína ubiquitina, desencadeando a DP [15].

2. Catecol-*O*-metiltransferase - COMT

A partir de investigações realizadas por Armstrong e a sua equipa, em que foi identificado o ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mandélico na urina de doentes com feocromocitoma, Julius Axelrod e seus colaboradores, vencedores do Prémio Nobel de 1979, demonstraram a ocorrência normal de metabolitos 3-*O*-metilados derivados das catecolaminas, assim como a *O*-metilação de catecolaminas administradas [28]. Mais tarde em 1958, Axelrod e Tomchick, descobriram a proteína catecol-*O*-metiltransferase (COMT) que desde então, tem sido alvo de bastante investigação [29].

O seu principal papel fisiológico é a eliminação de catecóis biologicamente ativos e tóxicos [30], sejam eles endógenos ou exógenos [31]. Desta maneira, a COMT é responsável pelo metabolismo de moléculas bioativas que apresentam uma estrutura do tipo catecólica [32], nomeadamente catecolaminas (dopamina, noradrenalina, epinefrina), catecol-estrogénios, ácido ascórbico, fitoquímicos, fármacos [30, 33] e seus metabolitos hidroxilados [34].

A proteína COMT catalisa uma reação de *O*-metilação, usando o cofator *S*-adenosil-*L*-metionina (SAM) como dador de um grupo metilo a um grupo hidroxilo em estruturas do tipo catecólica, na presença do ião Mg^{2+} [30, 34]. Desta reação resultam produtos como compostos catecólicos *O*-metilados e *S*-adenil-homocisteína [35].

A COMT está presente em eucarióticos e procarióticos, nomeadamente bactérias, plantas, leveduras, animais invertebrados e vertebrados. Nos mamíferos, distribui-se uniformemente no organismo, existindo algumas diferenças entre espécies [30]. É encontrada em maior quantidade no fígado, seguido do rim e trato gastrointestinal [36]. A nível periférico, a proteína COMT atua como uma “proteção” enzimática de moléculas tóxicas entre a circulação sanguínea e os tecidos (exemplo: mucosa intestinal e cérebro). No rim e no trato intestinal está implicada na modulação dopaminérgica, por essa razão está envolvida nas funções destes órgãos [34, 36]. A nível central apresenta também esse papel estando implicada na regulação do humor e de outros processos mentais [34], nomeadamente a nível cognitivo [36, 37].

A COMT é uma proteína intracelular [34] e nos mamíferos apresenta duas isoformas diferentes, a isoforma solúvel, *S*-COMT e a isoforma membranar, MB-COMT [32]. Nos vertebrados a forma solúvel é a mais abundante, relativamente à forma membranar [34]. Contudo, no cérebro humano, a isoforma MB-COMT é encontrada em maior quantidade em relação à isoforma *S*-COMT [31].

Adicionalmente, apresenta vários polimorfismos que têm sido implicados em diversos estudos que os associam a várias desordens neuropsiquiátricas importantes, nomeadamente, doença bipolar, desordem por défice de atenção com hiperatividade, esquizofrenia e doença de Parkinson [30].

2.1. Estrutura Enzimática

A estrutura tridimensional da COMT foi descrita pela primeira vez por Vidgren e sua equipa de trabalho, a partir da isoforma S-COMT recombinante de fígado de rato purificada e posteriormente cristalizada [33], na presença de cofator SAM, um ião Mg^{2+} e um inibidor competitivo 3,5-dinitrocatecol [30], numa resolução de 1,7 - 2,0 Å [34]. A isoforma solúvel da COMT é a única isoforma em que a estrutura tridimensional está descrita [30, 33, 34].

A COMT apresenta um domínio estrutural α/β , na qual oito α -hélices estão dispostas em torno de uma folha- β central [30, 34]. O sítio ativo da COMT consiste na região de ligação do cofator SAM, incorporada na própria estrutura da proteína, e o local catalítico, localizado para fora da COMT (Figura 3) [30]. Este último é formado por vários aminoácidos (Asp141, Asp169, Asn 170, Glu199), importantes na ligação do substrato, por uma molécula de água e um ião Mg^{2+} [34].

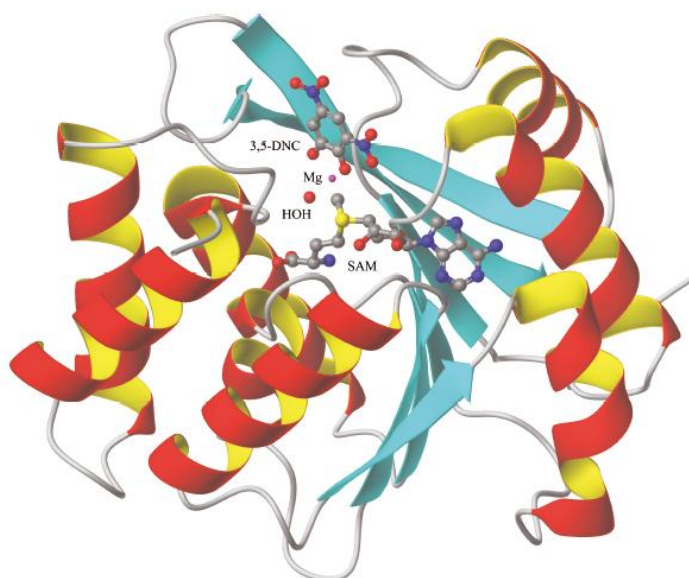


Figura 3 - Representação esquemática da estrutura tridimensional da COMT. Estão representados - cofator S-adenosil-L-metionina (SAM), o inibidor 3,5-dinitrocatecol (3,5-DNC), o íon magnésio, e as moléculas de água coordenadas [30].

Tipicamente, o ião Mg^{2+} apresenta uma coordenação octaédrica em relação a dois resíduos de Ácido Aspártico, Asp141 e Asp169, a um resíduo de Asparagina (Asn170), a uma molécula de água e a ainda em relação aos dois grupos hidroxilo do substrato [30, 34]. Este ião é responsável por coordenar a orientação do substrato no local catalítico [34]. Os grupos hidroxilo da estrutura catecólica do substrato ligam-se através de Pontes de hidrogénio às cadeias dos resíduos de Glutamato199 e Lisina144, sendo que um deles é posicionado na proximidade do grupo metilo do cofator SAM [30].

Adicionalmente, outro conjunto de aminoácidos, os “Gatekeepers” - Trp38, Trp143, Pro174 e Leu198 - formam zonas hidrofóbicas no local catalítico, ajudando a manter a orientação

correta do anel catecol na cavidade catalítica, sendo por isso responsáveis e fundamentais na seletividade da COMT e regioseletividade da reação de *O*-metilação (Figura 4) [30, 34].

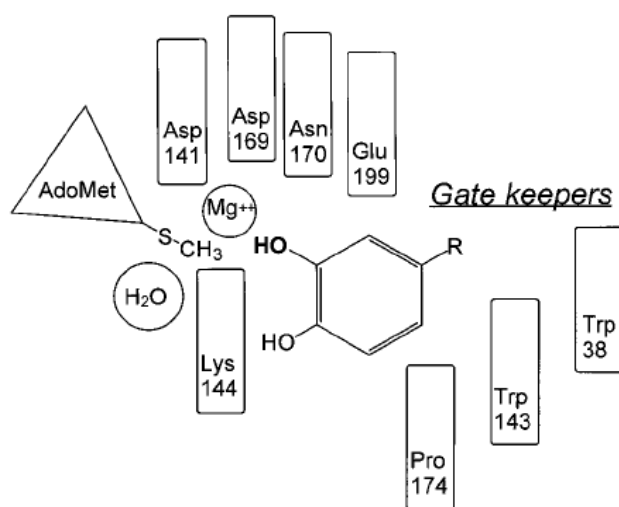


Figura 4 - Representação esquemática do local catalítico da COMT - aminoácidos (caixas retangulares), Mg^{2+} , moléculas de água, co-substrato S-adenosil-L-metionina (SAM) e substrato catecolico, em que o grupo hidroxila a negrito, será o grupo a ser metilado [34].

Através da análise com difração de Raios-X da estrutura da COMT e estudos cinéticos complementares, concluiu-se que a reação de *O*-metilação apresenta uma ordem específica, sendo que o cofator SAM se liga em primeiro lugar, seguido do íon Mg^{2+} e por último o substrato [30].

A carga positiva do íon Mg^{2+} é fundamental para a reação, uma vez que baixa o pKa do resíduo de Lisina144 e do próprio substrato. Por outro lado, a pH fisiológico o grupo ϵ -amino da Lisina144 está protonado. Desta maneira, a Lisina atua como uma base catalítica, atraindo o próton do grupo hidroxila do substrato mais próximo. Consequentemente, o grupo metilo (deficiente em elétrons) do cofator SAM é transferido para o grupo hidroxila, através de uma reação do tipo SN2 (Figura 5) [30, 34, 35].

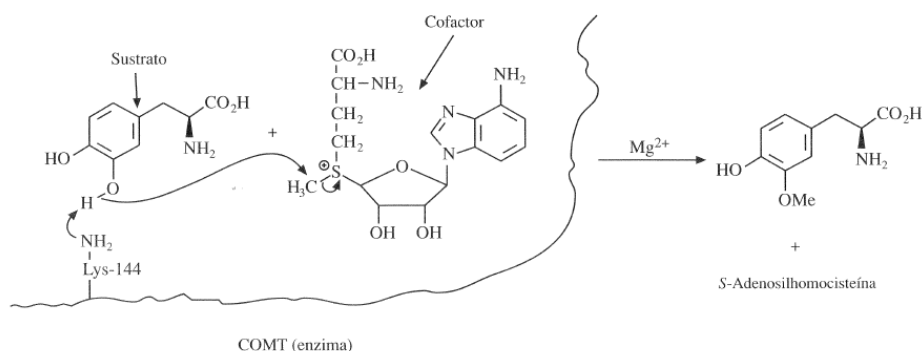


Figura 5 - Reação de *O*-metilação de um substrato (levodopa) catalisada pela enzima COMT [35].

2.2. Polimorfismos Genéticos

Foram identificados vários polimorfismos no gene da COMT, entre os quais A²⁸⁷G, rs737865, Val¹⁵⁸Met e rs165599 [38]. O polimorfismo Val¹⁵⁸Met é a única alteração em que a função é conhecida [29]. Desta maneira, tem apresentado maior interesse por parte da comunidade científica, de modo a relacioná-lo com diversas doenças neuropsiquiátricas, desordem obsessivo-compulsiva, desordem bipolar, desordem por déficit de atenção com hiperatividade [39], esquizofrenia [30, 38, 39] e doença de Parkinson [30, 33, 34], entre outras.

Nos Humanos, a atividade da COMT está caracterizada como alta (COMT^{L/L}), intermédia (COMT^{H/L}) e baixa (COMT^{H/H}). Esta diferença é efetivamente relacionada com um polimorfismo no codão 108 (S-COMT) e 158 (MB-COMT) e no qual está implicada a substituição do aminoácido Met por Val [38], por transição da guanina por adenina (G→A) [34].

Os aminoácidos Val/Met estão localizados na superfície da COMT. Segundo estudos de engenharia proteica, as enzimas são mais estáveis se apresentarem aminoácidos hidrofóbicos à superfície. Neste caso, a Val é mais hidrofóbico do que a Met, pelo que é possível prever que Val seja mais estável do que a Met [29].

Assim, a variação Met¹⁰⁸/Met¹⁵⁸ da COMT leva a uma fraca estabilidade da proteína à temperatura fisiológica (37°C), apresentando uma baixa atividade (COMT^{L/L}). Por outro lado, a variação Val¹⁰⁸/Val¹⁵⁸ da COMT leva a uma maior estabilidade à temperatura fisiológica, apresentando uma maior atividade (COMT^{H/H}). Uma vez que os alelos são codominantes, a COMT apresenta uma atividade intermédia (COMT^{H/L}), em heterozigóticos [28, 30, 34, 38]. Esta variação na estabilidade térmica da COMT tem influência ao nível funcional da proteína, nos tecidos onde se encontra distribuída [34].

Apesar de alguns estudos revelarem uma relação entre o genótipo da COMT e as várias doenças neuropsiquiátricas, não existem evidências específicas que o afirmem [30, 34, 39]. Alguns deles indicam que uma baixa atividade da COMT está relacionada com a desordem obsessivo-compulsiva e comportamento agressivo e antissocial de doentes esquizofrênicos [34, 39]. Por outro lado, outros estudos não foram conclusivos relativamente a outras desordens como desordem bipolar, desordem obsessivo-compulsiva, anorexia nervosa, desordem por déficit de atenção e hiperatividade [39].

Os resultados destes estudos, muitas vezes são contraditórios. Isto pode dever-se às amostras populacionais implicadas em cada trabalho científico desenvolvido, uma vez que, existem diferenças na distribuição do polimorfismo da COMT entre diferentes grupos étnicos [39].

Povos orientais, Chineses e Japoneses apresentam uma frequência de aproximadamente 75% do alelo que codifica para alta atividade da COMT, comparando com os caucasianos que mostram uma frequência menor, de aproximadamente 50% [28]. Estas diferenças entre etnias influenciam nos estudos que relacionam doenças neuropsiquiátricas ao polimorfismo da

COMT, uma vez que o polimorfismo do gene da COMT Val→Met é mais pronunciado em alguns grupos étnicos do que outros [39].

2.2.1. Influência dos Polimorfismos na Doença da Parkinson

A influência do polimorfismo Val→Met da COMT no desenvolvimento da doença de Parkinson e na sua terapêutica tem sido alvo de diversas pesquisas [34]. No entanto, esta relação permanece ainda bastante inconclusiva, verificando-se até, algumas contradições.

Vários autores revelaram e demonstraram que este polimorfismo não é relevante no desenvolvimento da doença. [30, 34, 40, 41]. Contudo, alguns artigos descrevem, uma associação da DP ao alelo que codifica para a baixa atividade da COMT (COMT^{L/L}) [34, 42].

Por outro lado, este polimorfismo também tem sido implicado em estudos que pretendem demonstrar a sua influência na terapêutica da DP. De fato tem sido reportada a existência de variabilidade individual na resposta à terapêutica da levodopa [34, 43], no que respeita à sua farmacocinética e farmacodinâmica e, também aos seus efeitos adversos [34, 44]. Apesar de existirem alguns estudos que indicam que não existem diferenças significativas na influência genótipa da COMT na resposta à levodopa [30, 44], outros, indicam que doentes que expressam a COMT^{L/L} beneficiam mais da terapêutica com levodopa e apresentam menos efeitos adversos em relação aos doentes com expressão da alta atividade da enzima (COMT^{H/H}) [34].

Relativamente, à influência do polimorfismo da COMT com os inibidores da COMT (entacapone e tolcapone), parece não existir relação nas diferenças nas respostas terapêuticas verificadas com o tolcapone [43]. Quanto ao entacapone, um estudo recente mostrou que o genótipo COMT^{L/L} provoca um aumento dos efeitos positivos da levodopa, nomeadamente um aumento do período “on”, relacionado com a inibição do metabolismo da levodopa pela COMT, ocorrendo assim um aumento da sua biodisponibilidade [45].

3. Isoformas da catecol-O-metiltransferase - COMT

3.1. Gene da COMT

A COMT é codificada por um único gene, que produz ambas as isoformas, S-COMT e MB-COMT, localizado no cromossoma 22 na banda q11.2 nos humanos [30].

O gene apresenta a capacidade de produção de duas cadeias de mRNA, sendo constituído por seis exões, em que os dois primeiros não codificam [30]. A expressão da COMT é controlada através de dois promotores distintos, o Promotor 1 (P1) e o Promotor 2 (P2) [34], localizados no exão 3 [31]. O P2 regula a transcrição da cadeia longa de mRNA (1,5 Kb), que codifica para ambas as isoformas. A expressão da cadeia pequena de mRNA (1,3 Kb) é regulada pelo promotor P1, que codifica apenas para a S-COMT [46]. Isto acontece porque, a cadeia pequena mRNA está “contida” na cadeia longa mRNA. O codão de iniciação MB-ATG está localizado antes do codão de iniciação S-ATG, assim, o P1 que se liga ao S-ATG só consegue transcrever a cadeia pequena de mRNA, codificando apenas a isoforma S-COMT [31] (Figura 6).

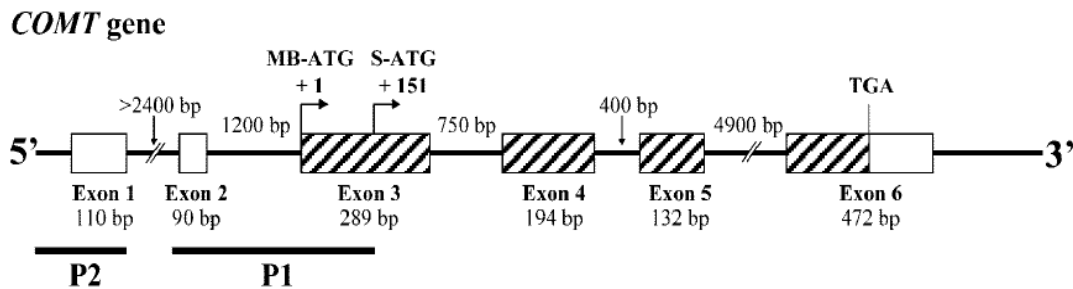


Figura 6 - Estrutura do gene da COMT [31].

3.2. Caracterização das Isoformas S-COMT e MB-COMT

As isoformas S-COMT e MB-COMT apresentam muitas semelhanças, contudo diferem na distribuição nos tecidos, na localização subcelular, na especificidade do substrato, nas propriedades cinéticas e no peso molecular [29].

3.2.1. Estrutura Primária

As estruturas primárias de ambas as isoformas são semelhantes, mesmo entre espécies diferentes, nomeadamente o rato e o porco [33]. Nos humanos, a isoforma S-COMT apresenta uma cadeia polipeptídica de 221 aminoácidos com um peso molecular de aproximadamente

24,3 kDa. A isoforma MB-COMT contém a mesma sequência de aminoácidos da S-COMT, no entanto apresenta uma “cauda” adicional com 50 aminoácidos resíduo N-terminal, apresentando um peso molecular de 30 kDa. De entre os 50 aminoácidos da “cauda”, 21 são aminoácidos hidrofóbicos, estando por isso ligada à membrana [30].

3.2.2. Distribuição e Localização Subcelular

Não existe nenhuma correlação entre a transcrição de mRNA da S-COMT e MB-COMT com a quantidade de cada isoforma em cada tecido [30]. O que acontece é que a S-COMT pode ser codificada por ambas as cadeias de mRNA. De fato, a forma solúvel da COMT está presente predominantemente na maior parte dos tecidos periféricos [33], com maior destaque no fígado, rim, eritrócitos e intestino [29, 30], exceto no cérebro, onde em várias áreas distintas é apenas encontrada a cadeia de mRNA longa, sendo que 70% representa a isoforma MB-COMT e 30% a S-COMT do total de COMT (Tabela 1) [34]. Neste órgão, mRNA da COMT está presente tanto nas células neuronais, como em células não neuronais (por exemplo, células da glia) [30].

Tabela 1 - Quantificação em % do total de COMT das isoformas S-COMT e MB-COMT nos tecidos e nas células humanas em ensaios immunoblotting [33].

Tecido	S-COMT	MB-COMT
Fígado	85	15
Rim	77	23
Glândulas suprarrenais	74	26
Duodeno	89	11
Cérebro	30	70

A nível subcelular, a isoforma S-COMT está maioritariamente presente no citoplasma, devido ao fato de não possuir nenhum aminoácido hidrofóbico ou domínios transmembranares [33]. Também foi detetada no núcleo, embora de células transfretadas [30, 32]. Relativamente à isoforma MB-COMT, esta está presente no retículo endoplasmático rugoso, membrana externa da mitocôndria e membrana plasmática [28, 30, 32]. O fato de os aminoácidos da cadeia adicional da MB-COMT serem carregados positivamente [33, 46], sugere que o sítio catalítico da isoforma esteja orientado para o citoplasma da célula [29, 30, 33].

3.2.3. Perfis Cinéticos

As isoformas S-COMT e MB-COMT apresentam mecanismos cinéticos semelhantes. Ambas são inibidas por Ca^{2+} , apresentam um pH ótimo de atuação, semelhante K_m para a SAM [34],

contudo, apresentam afinidades diferentes, sendo que a MB-COMT apresenta 10x mais afinidade para a dopamina e noradrenalina (valor de K_m baixo) do que a S-COMT [38, 46]. Para além disso, a S-COMT apresenta uma maior atividade (V_{max} muito alto) relativamente à MB-COMT [36].

Apesar dos locais catalíticos de ambas as isoformas serem constituídos por sequências de aminoácidos idênticas [34], a cadeia de aminoácidos complementar da isoforma MB-COMT poderá ser a razão dessa diferença, uma vez que podem existir interações adicionais com o substrato ou ocorrerem diferenças acentuadas de distribuição de cargas na conformação do sítio ativo, devido a interações com a membrana, tornando assim a ligação do substrato à isoforma mais favorável [30].

Estas diferenças justificam a distribuição das isoformas nos vários tecidos, indicando que nos humanos a MB-COMT é mais importante no cérebro, no metabolismo das catecolaminas e seus metabolitos [31], apresentando um papel relevante na neurotransmissão dopaminérgica [28, 46], o que explica a sua existência em 70% do total de COMT neste órgão [31].

4. Profilaxia e Importância da COMT na Doença de Parkinson

Carlsson e a sua equipa de investigadores identificaram a diminuição da dopamina no corpo estriado como a principal causa dos sintomas motores da DP [47]. Desta maneira, a terapêutica da DP resulta da aplicação do conhecimento da neuroquímica e neurofisiologia da transmissão dopaminérgica ao nível central. Não existe nenhuma terapêutica capaz de curar a doença [4], nem impedir a sua progressão [5], apesar disso, as terapêuticas disponíveis atenuam a sintomatologia, o que proporcionam aos doentes parkinsonianos uma melhoria significativa da sua qualidade de vida [48].

Segundo o Prontuário Terapêutico 2013, a terapêutica da doença de Parkinson apresenta os seguintes objetivos:

- Controlar os sintomas característicos - tremor, rigidez, bradicinesia;
- Controlar as complicações que derivam da administração de levodopa - flutuações motoras e movimentos involuntários;
- Prevenir e atrasar o aparecimento dessas complicações.

Ao longo das últimas décadas inúmeras classes de fármacos foram desenvolvidos para a DP. Estes fármacos são usados em monoterapia ou em associação [49]. A escolha da terapêutica é dependente do estágio da doença, sendo esta bastante individualizada. Geralmente, tem-se em conta a eficácia, segurança e facilidade de uso (aderência eficaz à terapêutica) dos fármacos, assim como, a necessidade do doente. Atualmente, considera-se que a iniciação da terapêutica na fase inicial da doença é mais benéfica, comparando com a iniciação em fases mais tardias [50].

Os fármacos que estão disponíveis no mercado para controlo dos vários sintomas da DP incluem [49]:

- 1 - Agonistas de dopamina;
- 2 - Levodopa/inibidores da dopa descarboxilase - benserazida, carbidopa;
- 3 - Agentes anticolinérgicos;
- 4 - Amantadina;
- 5 - Inibidores da Monoamina Oxidase - B (MAO-B) - selegilina;
- 6 - Inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) - entacapone.

4.1.1. Efeitos Adversos

A levodopa, apesar de ser o fármaco melhor tolerado para controlar os sintomas da DP [52], ao longo do tempo os seus benefícios vão decrescendo, não devido à sua eficácia, mas sim, aos seus efeitos adversos [54].

Numa fase inicial, é comum ocorrerem efeitos adversos agudos como, perturbações gastrointestinais (anorexia, náuseas, vômitos, epigastralgias), hipotensão postural e arritmias. Contudo, é possível minimizar estes efeitos com a administração de outros fármacos, como domperidona (pertencente aos “modificadores da motilidade gastrointestinal”), propranolol (bloqueador não seletivo β -adrenérgico), entre outros [4].

Numa fase tardia, com a utilização crónica da levodopa, ocorre o desenvolvimento de flutuações motoras e movimentos involuntários - discinesias e movimentos distónicos e coreiformes [4]. Por outro lado, a hipocinesia e a rigidez podem piorar e melhorar por pequenos ou grandes períodos, sendo este fenómeno designado por “on-off” [48]. Estes efeitos devem-se essencialmente à perda contínua de neurónios dopaminérgicos, que impede que a levodopa entre nos terminais dos neurónios onde devia ser armazenada em dopamina, para posterior libertação na fenda sináptica. Desta maneira ocorre uma flutuação da estimulação [54], dependendo das concentrações plasmáticas de levodopa [55] e, por essa razão a eficácia terapêutica da levodopa diminui ao longo da evolução da DP [5]. A figura 8 compara o estágio inicial e avançado da doença, relativamente à flutuação nos níveis de dopamina no SNC e a resposta motora, dependente desses níveis.

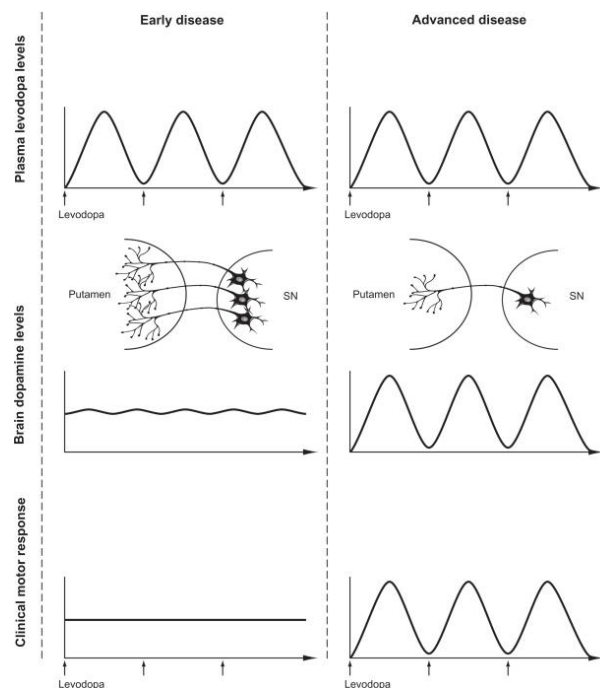


Figura 8 - Evolução da associação da levodopa com as flutuações motoras. Comparação dos níveis de levodopa no plasma, níveis de dopamina no cérebro e resposta motora na fase inicial e avançada da DP [52].

Estes efeitos ocorrem na maior parte dos doentes e são identificados em 1/3 dos doentes, depois de dois anos de terapêutica, sendo que a frequência e a gravidade está relacionada com a dose administrada [4]. Em casos extremos, é necessário recorrer à interrupção de administração de levodopa [52].

4.2. Inibidores da DAAA e da COMT

Atualmente, não existe interesse terapêutico na administração apenas de levodopa, uma vez que 80% dos doentes apresentam os efeitos adversos anteriormente referidos [56]. Assim, a solução para minimizar esses efeitos será a administração simultânea da levodopa com inibidores da DAAA e inibidores da COMT [4].

A utilização de inibidores da DAAA apesar de aumentar a biodisponibilidade da levodopa no cérebro, devido ao metabolismo da COMT, apenas 10% da levodopa atinge o SNC. A levodopa é metabolizada pela COMT a 3-O-metildopa (3-OMD), sendo que as concentrações deste metabolito aumentam ao longo do tempo, apresentando um tempo de meia vida bastante longo, aproximadamente cerca de 15 horas. Por esta razão, a passagem de levodopa pela BHE está limitada devido à competição com o 3-OMD, pelo transportador de aminoácidos neutros [53].

Assim, uma inibição da COMT é benéfica na disponibilidade da levodopa ao SNC. O fato de ocorrer a inibição da COMT ocorrerá uma diminuição da O-metilação da levodopa, verificando-se um aumento significativo no seu tempo de meia vida, conseqüente aumento da sua biodisponibilidade (aumento da AUC) e uma redução da formação de 3-OMD (Figura 9) [50, 53].

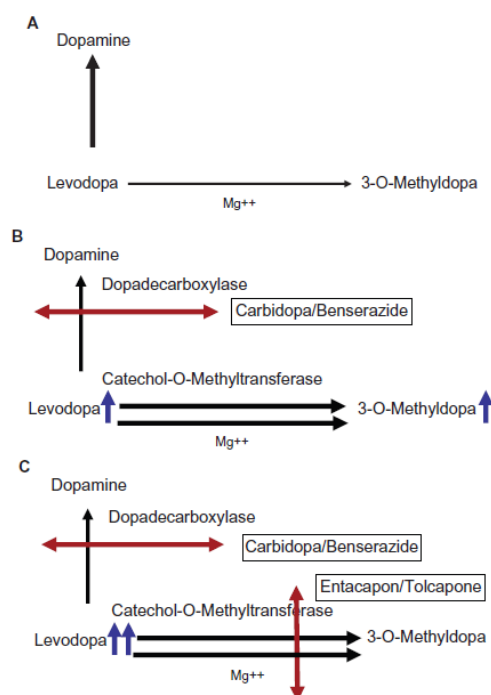


Figura 9 - Esquema do metabolismo da levodopa. A - Sem inibidores, B - Com inibidores da DAAA (Carbidopa/Benserazida), C - Com inibidores da DAAA e inibidores da COMT (Entacapone/Tolcapone) [57].

Por outro lado, o fato de se verificar um aumento do tempo de meia vida ($t_{1/2}$) [52] e um aumento da biodisponibilidade da levodopa [58] (sem alteração significativa da concentração máxima (C_{max}) e tempo máximo (t_{max})), os seus níveis acabam por ser mais estáveis, ocorrendo uma estimulação dopaminérgica mais acentuada [59], e assim o efeito da levodopa aumenta por mais tempo [60]. Desta maneira, esse prolongamento da ação da levodopa, traz como consequência a redução das flutuações motoras, ocorrendo um aumento do período “on” até 1-3 horas [61] e uma redução eficaz do período “off” [52]. Além disso, o intervalo de administração da levodopa aumenta, para além de ser possível uma diminuição da dose administrada [53].

Os efeitos adversos associados aos inibidores COMT podem ser classificados em dois grupos, os relacionados com a estimulação dopaminérgica e os não relacionados com essa estimulação. Dentro dos efeitos adversos relacionados com a dopamina, o mais comum são as discinesias, seguido de náuseas, vertigens, hipotensão ortostática, vômitos, anorexia, desordens do sono, sonolência e alucinações. Relativamente aos efeitos adversos não relacionados com a potenciação dopaminérgica, o mais comum é a diarreia, podendo também ser observado dor de cabeça, dor abdominal e coloração da urina (devido aos metabolitos presentes na urina) [30].

Comercialmente, estão disponíveis formulações que apresentam a levodopa associada com inibidores da DAAA (carbidopa ou bensezarida), existem também formulações que associam, a levodopa, inibidores da DAAA e inibidores da COMT (entacapone) [62].

5. Classes de Inibidores da COMT

Nos finais dos anos 50, a cromatografia impulsionou o desenvolvimento de técnicas de purificação credíveis e otimizadas para obtenção de frações puras de enzima [49, 53], valorizando-se o *screening* dos ensaios de interação entre a COMT e seus inibidores. Durante as décadas de 60 e 90 vários inibidores da COMT foram identificados e estudados. Estas moléculas foram agrupadas em dois grupos - “primeira geração de inibidores” e “segunda geração de inibidores” [49].

5.1. Primeira Geração de Inibidores

O pirogalol (ácido pirogálico - 1,2,3-trihidroxibenzeno), descoberto por Axelrod e LaRoche, foi o primeiro inibidor da COMT a ser identificado [49, 53], mas apesar da sua elevada potência, apresentava uma curta duração de ação, elevada toxicidade e fraca seletividade à COMT, o que impediu que fosse usado clinicamente [63]. No entanto foi utilizado como modelo para o desenvolvimento de outras moléculas [49].

Em 1975, Guldberg e Marsden descreveram outros inibidores desenvolvidos. Além do pirogalol, descreveram estruturas como o ácido gálico, ácido cafeico, U-0521 (3,4-hidroxi-2-metil-propiofenona) e estrogénios 2-hidroxilados. Incluíram também nesta geração os flavonóides como a quercetina e compostos não-catecólicos como o ácido ascórbico, tropolone entre outros (Figura 10) [30, 49].

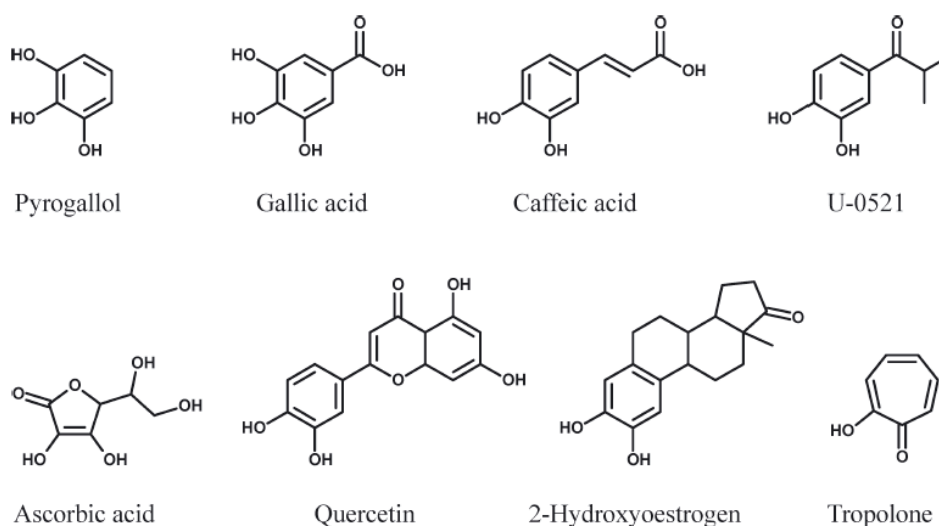


Figura 10 - Estrutura dos Inibidores da Primeira Geração [30].

Tipicamente, estas moléculas contêm uma estrutura catecólica ou apresentam uma estrutura bioisostericamente relacionada, apresentando-se como substratos competitivos da COMT. Foram testadas em ensaios clínicos, mas apesar da sua elevada inibição *in vitro* [49],

apresentavam baixo valor farmacológico *in vivo*, devido principalmente a uma farmacocinética bastante desfavorável. Por outro lado, para além de serem necessárias grandes doses destes compostos para inibição da COMT *in vivo* e também pelo fato de serem competitivos com a SAM, as moléculas demonstravam fraca atividade e seletividade, reduzida biodisponibilidade por via oral e elevada toxicidade. Esta toxicidade não está associada à estrutura em si, sendo possivelmente uma consequência direta da sua ação farmacológica [30]. Apesar de algumas destas moléculas inibidoras serem capazes de melhorar a biodisponibilidade da levodopa, aumentando os seus efeitos em alguns modelos animais, nenhuma foi introduzida na clínica, no entanto foram identificados como potenciais agentes terapêuticos na DP [28].

5.2. Segunda Geração de Inibidores

No final dos anos 80, a descoberta de uma nova geração de inibidores da COMT despertou um novo interesse na COMT como alvo terapêutico [30]. Três laboratórios diferentes desenvolveram uma nova classe de inibidores da COMT, catecóis di-substituídos, em que a substituição de um grupo hidroxilo na posição *orto* por um grupo nitro (NO₂), confere uma potência maior [28]. No entanto, *in vitro* apresentavam uma farmacocinética não favorável, colocando em causa a efetividade dos fármacos. Desta maneira, foi estabelecido que um segundo substituinte na posição *para* em relação ao grupo hidroxilo, pode modular a potência, biodisponibilidade e toxicidade dos compostos. Assim, estruturas que contêm na posição *para* um grupo carbonilo ou uma ligação C=C apresentam uma melhor eficácia [30].

Esta nova geração de inibidores da COMT, para além de ser mais potente, é também muito seletiva e ativa quando administrada por via oral [34]. O Nitrocatecol é a base estrutural para a maior parte das moléculas desenvolvidas como o entacapone, tolcapone, nitecapone, nebicapone (BIA 3-202) [49, 53], com exceção do CGP 28014, derivado da piridina, que é química e farmacologicamente diferente (Figura 11) [28, 53].

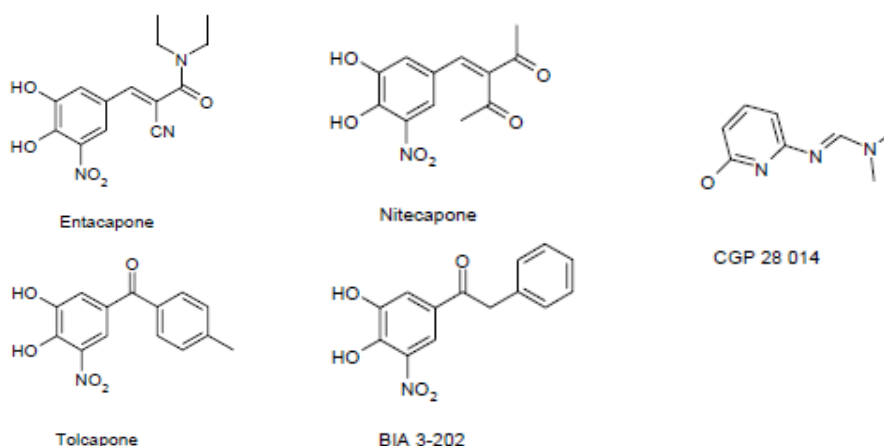


Figura 11 - Estrutura dos Inibidores da segunda geração [53].

Atualmente os inibidores da COMT podem ser divididos em três grupos:

- 1 - Compostos com atividade principalmente periférica
- 2 - Compostos com atividade periférica e central
- 3 - Compostos atípicos, que atuam principalmente a nível central [34].

5.2.1. Tolcapone e Entacapone

Os únicos inibidores da COMT usados clinicamente até ao presente, são o tolcapone e o entacapone (Figura 11) [64].

O tolcapone foi o primeiro inibidor de segunda geração a ser desenvolvido, sendo disponível no mercado no início de 1998 [8]. É um inibidor muito potente [28] com uma longa duração de ação (cerca de 8-12h) e possui a capacidade de inibir a COMT periférica e a COMT central [61], pois atravessa facilmente a BHE [28].

No entanto, depois de ter sido lançado no mercado, foi verificado que o tolcapone induzia hepatotoxicidade grave [65], o que levou à sua retirada do mercado da União Europeia (UE) nesse mesmo ano [66]. Nos EUA continuou a ser utilizado mas com bastantes restrições. Mais tarde, foi reintroduzido em vários países da EU, embora seja utilizado sob rigorosas condições de monitorização [30].

Em Outubro de 1999, surgiu o entacapone, o segundo inibidor da COMT aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) [8], sendo atualmente o único inibidor usado clinicamente [65].

Apresenta principalmente uma inibição da COMT periférica, uma vez que só em altas doses consegue atravessar a BHE [30]. O seu efeito inibitório é reversível, verificando-se que a atividade da COMT é restabelecida ao fim de 4 a 8 horas [8]. É rapidamente absorvido, atingindo a concentração máxima (C_{max}) dentro de 1 a 2 horas [4]. Por outro lado, apresenta uma extensa ligação às proteínas plasmáticas (98%), principalmente à albumina [8]. É extensamente biotransformado em metabolitos inativos glicuronoconjugados, sendo a via biliar, a principal via de eliminação. Adicionalmente, o seu tempo de meia vida ($t_{1/2}$) é de aproximadamente de 3 a 4 horas [4], apresentando por isso uma curta duração de ação [65].

O entacapone é administrado oralmente em doentes de Parkinson que experimentam flutuações motoras [8, 60], em conjunto com levodopa associada a inibidores da DAAA [60], numa dosagem de 200mg, entre 2 a 10 vezes por dia [4]. No geral, o entacapone é bem tolerado, e os seus efeitos adversos são derivados principalmente dos efeitos dopaminérgicos causados pela levodopa - discinesias e náuseas. Por outro lado, também são incluídos efeitos

não dopaminérgicos - diarreia, dor abdominal, coloração da urina [67]. Ao contrário do tolcapone, o entacapone não está associado a hepatotoxicidade, apresentando um risco-benefício favorável [60].

Os inibidores da COMT são geralmente avaliados na isoforma S-COMT, em estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Apesar de a isoforma MB-COMT poder ser mais relevante quando estão fisiologicamente disponíveis em menores concentrações de substrato. No entanto, foi verificado que, tanto na isoforma S-COMT, como na isoforma MB-COMT (recombinantes), os inibidores apresentam semelhante potência, apesar de a atividade na isoforma MB-COMT ser ligeiramente menor [28].

5.2.1. Nebicapone e Opicapone

Nos últimos 15 anos, algumas novas classes de inibidores da COMT foram desenvolvidas na tentativa de eliminar as desvantagens do entacapone e do tolcapone. Assim, foi proposto como novo inibidor, o nebicapone (BIA 3-202) [68] (Figura 12).

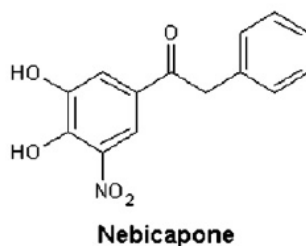


Figura 12 - Estrutura do Nebicapone (BIA 3-202) [69].

O nebicapone pertence à segunda geração de inibidores da COMT [30]. É um inibidor reversível da proteína [70], apresentando uma inibição rápida e significativa da atividade da proteína [30, 71]. Atua principalmente ao nível periférico [72] e quando administrado com levodopa e com inibidores da DAAA, provoca um aumento da AUC da levodopa, sem aumento significativo da C_{max} e T_{max} [30, 73]. Além disso, ocorre também uma diminuição da formação de 3-OMD [71], verificando-se um aumento significativo do período “on” e uma diminuição do período “off” [74].

Existe uma correlação entre a concentração de nebicapone no plasma e a inibição da atividade da COMT, podendo afirmar-se que a inibição da COMT é dose-dependente [73]. O nebicapone liga-se extensamente às proteínas plasmáticas [30] e é extensamente metabolizado no fígado, sendo que a glucoronidação é a sua principal via metabólica [30, 72]. É um fármaco bem tolerado [70, 73, 74] e seguro, não tendo sido verificados efeitos adversos significativos, nem registadas alterações ao nível hepático [70, 74].

Apesar dos estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos envolverem principalmente a isoforma S-COMT dos eritrócitos [70, 71, 73, 75], estudos *in vivo* revelam que o nebicapone

inibe tanto a isoforma S-COMT, como a MB-COMT na mesma extensão [75]. Geralmente, a administração de doses de 75 mg foram suficientes para melhorar a função motora de modo semelhante ao entacapone (200 mg), mas por outro lado, em doses a rondar os 150 mg apresentam uma maior eficácia, tanto na inibição da COMT como numa farmacocinética mais favorável da levodopa [30, 66].

O objetivo do nebicapone era partilhar as vantagens tanto do entacapone como do tolcapone, apresentando por um lado, uma maior duração de inibição da COMT, em relação ao entacapone e, por outro, apresentando uma atividade principalmente periférica, com acesso limitado ao cérebro, o que não acontecia com o tolcapone. Porém, o desenvolvimento clínico do nebicapone foi interrompido, uma vez que o seu perfil de segurança não era consideravelmente melhor do que o tolcapone [68].

A BIAL - Portela & C^a, S.A. desenvolveu um outro inibidor, o opicapone (BIA 9-1067) (Figura 13).

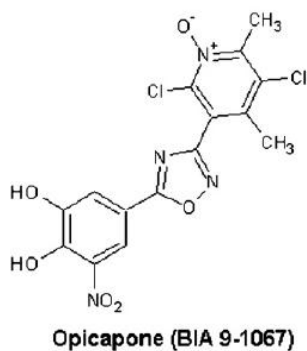


Figura 13 - Estrutura do Opicapone (BIA 9-1067) [69].

Este novo fármaco pertence à terceira geração de novos inibidores da COMT e encontra-se atualmente na Fase III dos estudos clínicos [64, 76]. Possui um $t_{1/2}$ de eliminação curto, entre 0,8 - 3,2h e a inibição da COMT é dose-dependente [64, 77, 78]. Verifica-se, em comparação com o tolcapone e o entacapone, que o opicapone apresenta um efeito inibitório mais forte e mais prolongado. Estudos cinéticos na isoforma S-COMT dos eritrócitos, verificam que depois de 1 hora da administração a inibição da COMT ocorre numa percentagem de 99%, 82%, 68% para opicapone, tolcapone e entacapone, respetivamente. Depois de 9 horas da administração, o entacapone e o tolcapone não apresentam capacidade inibitória, enquanto que o opicapone apresenta ainda 91% da capacidade de inibição. Em co-administração com levodopa e inibidores da DAAA, verifica-se um aumento da AUC da levodopa e diminuição da formação de 3-OMD, melhorando as flutuações motoras [64]. A via de metabolização mais importante é a sulfatação, em que os metabolitos sulfatados são excretados principalmente pela via biliar [77, 78].

Em estudos pré-clínicos, opicapone é bem tolerado, não foram relatados efeitos adversos relevantes e não provoca alterações em enzimas hepáticas [64, 77]. A grande vantagem deste fármaco é o fato de poder ser administrado em uma única dose diária, pela razão de apresentar um perfil farmacodinâmico único relativamente aos outros inibidores, que são administrados em múltiplas doses diárias [64].

6. Considerações Finais

Com o envelhecimento da população mundial, prevê-se que o número de doentes de Parkinson seja maior. Desde da década de 60, a terapêutica com levodopa é a terapêutica mais efetiva para alívio sintomático da doença de Parkinson. No entanto, para uma maior eficácia deste fármaco, é necessária a sua coadministração com inibidores da DAAA e da COMT. É neste último ponto que um conhecimento detalhado da proteína COMT e suas isoformas é extremamente importante no desenvolvimento da terapêutica da doença. Adicionalmente, é também possível obter um conhecimento mais detalhado sobre a suscetibilidade da doença e até compreender a variabilidade interindividual existente com a terapêutica dos inibidores da proteína.

Atualmente, em Portugal o único inibidor da COMT disponível é o entacapone. Apesar de ser seguro e bem tolerado, a sua eficácia é limitada e requer uma administração em múltiplas doses. O opicapone, um fármaco desenvolvido em Portugal pela BIAL - Portela & C^a, S.A. e que, no presente se encontra na Fase III de estudos clínicos, apresenta grandes vantagens relativamente ao entacapone. O fato de apresentar uma inibição da COMT periférica muito prolongada, necessita de apenas de uma única toma diária.

A nível biotecnológico, a criação de estratégias e aperfeiçoamento de técnicas, que inclui desde a escolha de sistemas de expressão mais vantajosos até à purificação das isoformas COMT, é extremamente importante. A produção de isoformas da COMT recombinantes são essenciais para o desenvolvimento de estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos *in vitro*, em possíveis novas moléculas candidatas a inibidores da COMT. Desta maneira, consegue-se estabelecer melhor o perfil farmacodinâmico e farmacocinético destas moléculas, antes da entrada em estudos clínicos.

7. Bibliografia

1. Gouveia, E.J., *As Alterações Cognitivas na Doença de Parkinson: Défice Cognitivo, Demência e Aspectos Neuropsiquiátricos Associados*. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, 2008.
2. Teive, H., *O Papel De Charcor Na Doença De Parkinson*. 1998. Acreditado em: 15 de Agosto de 2013). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1998000100026.
3. Eduardo Tolosa, M., Maria J. Martí, MD, Francesc Valldeoriola, MD and José L. Molinuevo, MD, *History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment*. American Academy of Neurology, 1998(Acedido em: 15 de Agosto de 2013). Disponível em: http://www.neurology.org/content/50/6_Suppl_6/S2.short.
4. Serafim Guimarães, D.M., Patrício Soares da Silva, *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*. Porto Editora, 2006. 5ª Edição.
5. H. P. Rang, M.M.D., J. M. Ritter, *Farmacologia*. Elsevier, 2003. 5ª Edição.
6. Hauser, R.A., *Parkinson Disease* Medscape 2013. Acedido a 15 de Agosto. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1831191-overview#aw2aab6b2b4aa>.
7. Penedo, C., *Aula Teórica de Neurologia - Doenças do Movimento*. Universidade de Lisboa - Faculdade de Medicina, 2007.
8. Najib, J., *Entacapone: A Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor for the Adjunctive Treatment of Parkinson's Disease*. Clinical Therapeutics, 2001. 23.
9. Haasio, K., *Comparison of the hepatic safety of catechol-O-methyltransferase inhibitors entacapone and tolcapone with special reference to uncoupling of oxidative phosphorylation*. 2003.
10. Kenneth L. Davis, D.C., Joseph T. Coyle, *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Process - Pathophysiology of Parkinson's Disease* American College of Neuropsychopharmacology 2002.
11. Joaquim Ferreira, A.L., *Doença de Parkinson - Manual Prático*. Lidel, 2003.
12. Alves, D., *O Impacto da Doença de Parkinson na Qualidade de Vida de Dois Grupos de Doentes - A Fisioterapia como Diferença*. Revista da Faculdade de Ciências da Saúde 2010. 7.
13. Hassan Shafique, A.B., Angela Chung, *Causes of Parkinson's disease: Literature Review*. Journal of Parkinsonism & Restless Legs Syndrome, 2011. 1(1).
14. Karin Wirdefeldt, H.-O.A., Philip Cole, *Epidemiology and Etiology of Parkinson's Disease: A Review of the Evidence*. European Journal of Epidemiology, 2011.
15. Lynn Bekris, I.M., Cyrus Zabetian, *The Genetics of Parkinson Disease*. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 2010.
16. Lonneke Lau, M.B., *Epidemiology of Parkinson's disease*. The Lancet Neurology, 2006. 5.
17. E. R. Dorsey, R.C., J. P. Thompson, K. M. Biglan, R. G. Holloway, K. Kieburtz, F. J. Marshall, B. M. Ravina, G. Schifitto, A. Siderowf, and C. M. Tanner, *Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030*. Neurology, 2007. Acedido em: 16 de Agosto de 2013. Disponível em: <http://www.neurology.org/content/68/5/384.short>.
18. Caroline M. Tanner, M.B., E. Ray Dorsey, *Parkinson Disease: A Global View*. Research Reports, 2008.
19. *Primeiro Estudo Epidemiológico sobre Parkinson em Portugal* Jornal de Ciência, Tecnologia e Empreendedorismo - CiênciaHoje 2011. Acedido em: 16 de Agosto de 2013). Disponível em: <http://www.cienciahoje.pt/index.php?oid=48424&top=all>.
20. J. A. Dias, M.M.F., *The Prevalence of Parkinson's disease in Portugal. A Population Approach* European Journal of Epidemiology, 1994.

21. Tsuboi, Y., *Environmental-Genetic Interactions in the Pathogenesis of Parkinson's Disease*. Experimental Neurobiology, 2012.
22. Broussolle E, T.S., *Genetics and Environmental Factors of Parkinson Disease*. Revue Neurologique, 2002.
23. T., G., *Genetics of Parkinson's disease*. Journal of Neurology, 2001.
24. Klein, C., *The Genetics of Parkinson Syndrome Praxis* 2001.
25. Bonifati, V., *Genetics of Parkinson's disease*. Minerva medica, 2005.
26. karen Nuytemans, J.T., *Genetic Etiology of Parkinson Disease Associated with Mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7 and LRRK2 Genes: A Mutation Update*. Human Mutation, 2010.
27. Nathan Pankratz, J.W., *Parkinson Disease Overview*. 2004.
28. Vincenzo Bonifatia, G.M., *New, Selective Catechol-O-Methyltransferase Inhibitors as Therapeutic Agents in Parkinson's Disease*. Pharmacology & Therapeutics, 1999. 81.
29. Chen J, L.B., Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JE, Weinberger DR, *Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain*. American Journal of Human Genetics 2004.
30. Maria João Bonifácio, N.P., Luís Almeida, Patrício Soares-da-Silva, *Catechol-O-Methyltransferase and Its Inhibitors in Parkinson's Disease*. CNS Drug Review 2007. 13(3): p. 352-379.
31. Hyoung-Woo Bai, J.-Y.S., Jina Yu and Bao Ting Zhu, *Biochemical and Molecular Modeling Studies of the O-Methylation of Various Endogenous and Exogenous Catechol Substrates Catalyzed by Recombinant Human Soluble and Membrane-Bound Catechol-O-Methyltransferases*. Chemical Research in Toxicology 2007.
32. Ismo Ulmanen, J.P., Jukka Tenhunen, Carola Tilgmann, Tuula Karhunen, Pertti Panula, Lilia Bernasconi, Jean-Piere Aubry, Kenneth Lundström, *Expression and Intracellular Localization of Catechol O-methyltransferase in Transfected Mammalian Cells*. European Journal of Biochemistry/FEBS, 1996.
33. Lundström K, T.J., Tilgmann C, Karhunen T, Panula P, Ulmanen I, *Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase*. Biochimica et Biophysica Acta, 1995.
34. Männistö PT, K.S., *Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors*. Pharmacological Reviews 1999.
35. Lopez, M.D.C.A., *Introducción a la Química Farmacéutica*. 2001.
36. Käenmäki M, T.A., Garcia-Horsman JA, Myöhänen T, Schendzielorz N, Karayiorgou M, Gogos JA, Männistö PT, *Importance of membrane-bound catechol-O-methyltransferase in L-DOPA metabolism: a pharmacokinetic study in two types of Comt gene modified mice*. British Journal Of Pharmacology 2009.
37. Tunbridge EM, L.T., Harrison PJ., *Expression of Multiple Catechol-O-Methyltransferase (COMT) mRNA Variants in Human Brain* American Journal of Medical Genetics 2007.
38. Elizabeth Tunbridge, P.H., Daniel Weinberger, *Cetechol-O-Methyltransferase, Cognition and Psychosis: Val¹⁵⁸Met Beyond*. Biological Psychiatry, 2006.
39. Hosák, L., *Role of COMT gene Val158MET polymorphism in mental disorders: A review* European Psychiatry, 2007. 22.
40. Palmatier, M.A., *Global Variation in the Frequencies of Functionally Different Catechol-O-Methytransferase Alleles*. Society of Biological Psychiatry, 1999.
41. Farzana Hoda, D.N., Pholip Bennet *No Association Between Parkinson's Disease and Low-Activity Alleles of Catechol O-Methyltransferase*. Biochemical and biophysical Research Communications 1996. 1731.

42. Hiroshi Kunugi, S.N., *High and Low Activity Alleles of Catechol-O-Methyltransferase gene: ethnic difference and possible association with Parkinson's disease*. Elsevier, 1997.
43. Chong DJ, S.O., *The relationship between COMT genotype and the clinical effectiveness of tolcapone, a COMT inhibitor, in patients with Parkinson's disease*. Clinical Neuropharmacology, 2000.
44. Manuela Contin, P.M., *Genetic Polymorphism of Catechol-O-Methyltransferase and Levodopa Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Pattern in Patients With Parkinson's Disease*. Movement Disorders, 2005. 20.
45. Jean-Christophe Corvol, C.B., *The COMT Val158Met Polymorphism Affects the Response to Entacapone in Parkinson's Disease: A Randomized Crossover Clinical Trial*. American Neurological Association, 2011.
46. M. Matsumoto, C.S.W., *Catechol O-Methyltransferase mRNA Expression in Human and Rat Brain: Evidence for a Role In Cortical Neuronal Function*. Neuroscience, 2003.
47. Yoland Smith, T.W., *Parkinson's Disease Therapeutics; New Developments and Challenges Since the Introduction of Levodopa*. Neuropsychopharmacology 2012.
48. Barbosa, M.C.F., *Sistema Nervoso Central: Planejamento químico-farmacológico para obtenção de um novo alvo terapêutico para a doença de Parkinson*. Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde, 2012.
49. Yalçın, D., *Inhibition of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) enzyme activity by some plant-derived alkaloids and phenols*. 2009.
50. Ray L.Watts, D.G.S., José Obeso, *Movement Disorders - Chapter 15 - Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease*. 2011.
51. Regina Katzenschlager, A.L., *Treatment of Parkinson's disease: Levodopa as the first choice*. J Neurol, 2001.
52. Werner Poewe, A.A., *Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong*. Dovepress, 2010.
53. Haasio, K., *Comparison of the hepatic safety of catechol-O-methyltransferase inhibitors entacapone and tolcapone with special reference to uncoupling of oxidative phosphorylation*. Faculty of Veterinary Medicine 2003.
54. TN, C., *The Significance of Continuous Dopaminergic Stimulation in the Treatment of Parkinson's Disease*. Drugs, 1998.
55. A Munchau, K.P.B., *Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease*. 2000.
56. Jankovic J, S.M., *Medical Management of Levodopa-association motor complications in patients with Parkinson's disease*. CNS Drug Review, 2007.
57. Müller, T., *The Impact of COMT-inhibition on Gastrointestinal Levodopa Absorption in Patients with Parkinson's Disease*. Clinical Medicine Insights: Therapeutics, 2010.
58. Routtinen HM, R.U., *COMT inhibition in the treatment of Parkinson's disease*. J Neurol, 1998.
59. J, N., *Entacapone: a catechol-O-methyltransferase inhibitor for the adjunctive treatment of Parkinson's disease*. Clinical Therapeutics, 2001.
60. Gordin A, K.S., Teräväinen H., *Clinical Advantages of COMT inhibition with entacapone - a review*. Journal of Neural Transmission, 2004.
61. S., K., *Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease*. Drugs, 2000.
62. Infarmed, *Prontuário Terapêutico* Ministério da Saúde, 2013.
63. Pfeiffer, R.F., *Handbook of Parkinson Disease - Chapter 20 - Catechol-O-Methyltransferase in Parkinson's Disease*. 2003. 4th Edition.
64. José Francisco Rocha, L.A., Amílcar Falcão, *Opicapone: a short lived and very long acting novel catechol-O-methyltransferase inhibitor following multiple-dose administration in healthy subjects*. British Journal of Clinical Pharmacology 2013.

65. William O. Foye, T.L.L., *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008(6th Edition).
66. Joaquim Ferreira, O.R., Werner Poewe, *A Double-Blind, Randomized, Placebo and Active-Controlled Study of Nebicapone for the Treatment of Motor Fluctuations in Parkinson's Disease*. Neuroscience & Therapeutics 2010.
67. Holm KJ, S.C., *Entacapone. A review of its use in Parkinson's disease*. Drugs 1999.
68. José Lopez-Barneo, P.M.-M., Ana Martinez, Carmen Gil, *Emerging Drugs and target for Parkinson's Disease*. The Royal Society of Chemistry, 2013. 34.
69. Daniela Gonçalves, G.A., Patrício Soares-da-Silva, Amílcar Falcão, *Bioanalytical chromatographic methods for the determination of catechol-O-methyltransferase inhibitors in rodents and human samples: A review*. Analytica chimia acta, 2012.
70. Teresa Nunes, R.M., Carlos Fernandes-Lopes, *Pharmacokinetic–pharmacodynamic interaction between nebicapone and controlled-release levodopa/benserazide: A single-center, phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled, four-way crossover study in healthy subjects*. Clinical Therapeutics, 2009. 31(10).
71. Luis Almeida, J.F.R., Carlos Lopes, Teresa Nunes *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Interaction Between Nebicapone (BIA 3-202) and Controlled-release Levodopa/Benserazide (Madopar HBS 125)*. Neurotherapeutics, 2008.
72. A. I. Loureiro, M.J.B., C. Fernandes-Lopes, L. Almeida, L. C. Wright and P. Soares-Da-Silva, *Human metabolism of nebicapone (BIA 3-202), a novel catechol-o-methyltransferase inhibitor: characterization of in vitro glucuronidation*. Drug Metabolism And Disposition 2006.
73. Manuel Vaz-da-Silva, A.I.L., Teresa Nunes, Carlos Lopes, José Rocha, Rita Machado, *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Interaction between Nebicapone, a Novel Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor, and Controlled-Release Levodopa/Carbidopa 200 mg/50 mg*. Drugs in R & D, 2008. 9(6).
74. Ferreira JJ, A.L., Cunha L, Ticmeanu M, Rosa MM, Januário C, Mitu CE, Coelho M, Correia-Guedes L, Morgadinho A, Nunes T, Wright LC, Falcão A, Sampaio C, Soares-da-Silva P, *Effects of nebicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity, and motor fluctuations in patients with Parkinson disease*. Clinical Neuropharmacology, 2008.
75. Maria Joao Bonifacio , L.T., Lyndon Wright and Patricio Soares-da-Silva, *Membrane-bound COMT inhibition by Nebicapone*. The FASEB Journal, 2007.
76. Gonçalves D, A.G., Fortuna A, Soares-da-Silva P, Falcão A., *An HPLC-DAD method for the simultaneous quantification of opicapone (BIA 9-1067) and its active metabolite in human plasma*. The Royal Society of Chemistry 2013.
77. Luís Almeida, J.F.R., Amílcar Falcão, *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Tolerability of Opicapone, a Novel Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor, in Healthy Subjects* Clinical Pharmacokinetics 2012.
78. Almeida L, R.J., Falcão A, Palma PN, Loureiro AI, Pinto R, Bonifácio MJ, Wright LC, Nunes T, Soares-da-Silva P., *Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, in healthy subjects: prediction of slow enzyme-inhibitor complex dissociation of a short-living and very long-acting inhibitor*. Clinical Pharmacokinetics, 2013.

Anexos

Anexo 1

Lista de equipamento mínimo obrigatório de laboratório

(Retirado de “Medicamentos Manipulados”, Disponível pelo INFARMED em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MEDICAMENTOS_MANIPULADOS/manipulados.pdf)

Alcoómetro;	Papel indicador pH universal;
Almofarizes de vidro e de porcelana;	Pedra para a preparação de pomadas;
Balança de precisão sensível ao miligrama;	Pipetas graduadas de várias capacidades;
Banho de água termostaticado;	Provetas graduadas de várias capacidades;
Cápsulas de porcelana;	Tamises FPVII, com abertura de malha 180µm e 355µm (com fundo e tampa);
Copos de várias capacidades;	Termómetros (escala mínima até 100°C);
Espátulas metálicas e não metálicas;	Vidros de relógio.
Funis de vidro;	
Matrases de várias capacidades;	
Papel de filtro;	

Anexo 2

Lista de Medicamentos Manipulados Comparticipados

(Retirado do Anexo do Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro, Diário da República, n.º 242 - 2ª Série, de 16 de dezembro de 2010)

Substância Activa	Forma Farmacêutica
Acetato de flecainida	Solução oral, Xarope
Acetonido de triamcinolona	Gel
Ácido acético	Solução aquosa
Ácido bórico	Cápsulas vaginais, Gel, Óvulos, Pomada, Solução alcoólica saturada
Ácido fólico	Solução oral, Xarope
Ácido salicílico	Creme, Gel, Pomada, Pó cutâneo, Solução hidroalcoólica
Ácido salicílico + Alcatrão mineral	Creme, Gel, Pomada, Suspensão cutânea
Ácido salicílico + Óxido de zinco + Amido	Pasta, Pó cutâneo, Suspensão cutânea
Ácido salicílico + Ureia	Creme, Gel, Pasta, Pomada
Ácido tricloroacético	Gel, Solução alcoólica, Solução aquosa
Ácido ursodesoxicólico	Suspensão oral
Alcatrão mineral	Creme, Gel, Pasta, Pomada, Solução cutânea, Tintura
Alcatrão mineral + Óxido de zinco + Amido	Pasta
Alopurinol	Suspensão oral
Atenolol	Suspensão oral
Benzoato de metronidazol	Suspensão oral
Benzoato de sódio	Solução oral, Xarope
Bicarbonato de sódio	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Solução aquosa

Anexo 2 (Cont.)

Substância Activa	Forma Farmacêutica
Biotina	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Solução oral, Xarope
Captopril	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Solução oral, Xarope
Carbamazepina	Suspensão oral
Carvedilol	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Suspensão oral
Cetoconazol	Suspensão oral
Citrato de sódio di-hidratado + ácido cítrico mono-hidratado	Solução oral
Cloreto de potássio	Solução oral, Xarope
Cloridrato de amiodarona	Suspensão oral
Cloridrato de arginina	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Solução oral, Xarope
Cloridrato de diltiazem	Solução oral, Xarope
Cloridrato de piridoxina	Solução oral, Xarope
Cloridrato de propranolol	Solução oral, Xarope
Cloridrato de ranitidina	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Solução oral, Xarope
Cloridrato de tetraciclina	Solução oral, Xarope
Cloridrato de verapamilo	Solução oral
Coaltar saponinado	Tintura
Ditranol + Ácido salicílico + Óxido de zinco + Amido	Pasta
Ditranol + Alcatrão mineral + Óxido de zinco + Amido	Pasta

Anexo 2 (Cont.)

Substância Activa	Forma Farmacêutica
Enxofre (<i>precipitado ou sublimado</i>)	Creme, Loção, Pomada
Espironolactona	Suspensão oral
Etambutol	Cápsulas, Papéis medicamentosos
Etinilestradiol	Solução oral
Fenitoína	Suspensão oral, Xarope
Fenobarbital	Suspensão oral
Fenol	Solução aquosa
Fosfato de sódio dibásico anidro	Cápsulas, Papéis medicamentosos
Fosfato sódico de riboflavina	Solução oral
Furosemida	Solução oral, Suspensão oral
Griseofulvina	Suspensão oral
Hidrato de cloral	Solução oral
Hidroclorotiazida	Suspensão oral
Hidrocortisona	Suspensão oral
Hidroquinona	Creme, Gel
Hidroquinona + α -hidroxiácidos + Ácido retinóico + Hidrocortisona	Creme, Gel
Hidroquinona em associação com ácido glicólico e/ou ácido kójico e/ou ácido fítico	Creme, Gel, Pomada
Iodeto de potássio	Solução oral

Anexo 2 (Cont.)

Substância Activa	Forma Farmacêutica
Iodo	Solução aquosa, Solução alcoólica, Solução hidroglicérica
Isoleucina	Cápsulas, Papéis medicamentosos
Lamotrigina	Suspensão oral
Maleato de enalapril	Solução oral
Messalazina	Cápsulas, Papéis medicamentosos
Metotrexato	Suspensão oral
Minoxidil	Solução oral
Nifedipina	Suspensão oral, Xarope
Nitrato de prata	Solução aquosa
Nitrofurantoina	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Suspensão oral
Óleo de cade	Loção, Pomada
Omeprazol	Suspensão oral
Óxido de zinco + Amido	Pasta
Permanganato de potássio	Solução aquosa
Peróxido de benzoilo + Enxofre	Gel
Pirazinamida	Suspensão oral
Pirimetamina	Cápsulas, Papéis medicamentosos
Podofilino	Gel, Pomada, Solução alcoólica, Solução oleosa

Anexo 2 (Cont.)

Substância Activa	Forma Farmacêutica
Prednisolona	Suspensão oral
Prednisona	Suspensão oral
Propiltiouracilo	Suspensão oral
Resorcina + Ácido salicílico	Solução alcoólica
Riboflavina	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Suspensão oral
Sais de zinco	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Solução oral, Xarope
Solução de Albright	Solução oral
Solução de Joulie	Solução oral
Solução de Shohl	Solução oral
Sulfato de hidroxicloroquina	Cápsulas, Papéis medicamentosos, Solução oral
Tintura de alcatrão mineral + Óxido de zinco	Loção aquosa, Loção hidroalcoólica
Tocoferol	Cápsulas, Papéis medicamentosos
Trimetoprim	Suspensão oral, Xarope
Ureia	Gel, Pomada
Valina	Cápsulas, Papéis medicamentosos

Anexo 3

Lista das Várias Formas Farmacêuticas com o Respetivo Fator Multiplicativo

(Retirado do Anexo da Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho)

1 - Formas farmacêuticas semi-sólidas:

- i) Pomadas propriamente ditas/geles/pomadas obtidas por incorporação de substâncias activas em sistemas pré-preparados industrialmente:

Até 100 g - F x 3;
Cada grama adicional - F x 0,01;

ii) Pastas:

Até 100 g - F x 4,5;
Cada grama adicional - F x 0,01;

iii) Cremes:

Até 100 g - F x 9;
Cada grama adicional - F x 0,015.

2 - Formas farmacêuticas líquidas não estéreis:

- i) Soluções/formas líquidas obtidas por incorporação de substâncias activas em sistemas pré-preparados industrialmente:

Até 100 g ou 100 ml - F x 3;
Cada grama/mililitro adicional - F x 0,005;

3 - Formas farmacêuticas sólidas:

- i) Papéis medicamentosos: 0,005;

Até 10 unidades - F x 6;
Cada papel adicional - F x 0,1;
Cada grama/mililitro adicional - F x 0,007;

iv) Emulsões:

Até 100 g ou 100 ml - F x 9;
Cada grama/mililitro adicional - F x 0,013.

Anexo 3 (Cont.)

ii) Cápsulas:

Até 50 unidades - F x 4,5;
Cada cápsula adicional - F x 0,01;

iii) Pós compostos:

Até 100 g - F x 3;
Cada grama adicional - F x 0,003;

iv) Granulados:

Até 100 g - F x 4,5;
Cada grama adicional - F x 0,013;

v) Comprimidos:

Até 10 comprimidos - F x 6;
Cada comprimido adicional - F x 0,1;

vi) Supositórios e óvulos:

Até 10 unidades - F x 6;
Cada supositório/óvulo adicional - F x 0,01.

4 - Formas farmacêuticas líquidas estéreis:

i) Soluções estéreis:

Até 100 g ou 100 ml - F x 4,5;
Cada grama/mililitro adicional - F x 0,005;

ii) Soluções injectáveis:

Até 10 ampolas - F x 6;
Cada ampola adicional - F x 0,1;

iii) Suspensões injectáveis:

Até 10 ampolas - F x 8,5;
Cada ampola adicional - F x 0,14.

Anexo 4

Tabela - Percentagem de comparticipação, legislação envolvida em cada patologia e especialidade do médico prescritor.

(Disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Oficina)

Patologia Especial	Âmbito	Comp.	Legislação
PARAMILOIDOSE	Todos os medicamentos	100%	Desp. 4 521/2001 (2ª série), de 31/1/2001
LÚPUS	Medic. comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOFILIA	Medic. comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOGLOBINOPATIAS	Medic. comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
DOENÇA DE ALZHEIMER	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 13020/2011 (2ª série), de 20 de Setembro	37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras)	Despacho n.º 13020/2011, de 20/09
PSICOSE MANIACO-DEPRESSIVA	Priadel (carbonato de lítio)	100%	Desp. 21 094/99, de 14/9
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 1234/2007 (2ª série), de 29 de Dezembro de 2006	90% (quando prescrito por médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de 15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08, Despacho n.º 5822/2011, de 25/03 e Despacho n.º 8344/2012, de 12/06
ARTRITE REUMATÓIDE E ESPONDILITE ANQUILOSANTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de Junho	69%	Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06, alterado pelo Despacho n.º 12650/2012, de 20/09
DOR ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10279/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10279/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22186/2008, de 19/08, Despacho n.º 30995/2008, de 21/11, Despacho n.º 3285/2009, de 19/01, Despacho n.º 6229/2009 de 17/02, Despacho n.º 12221/2009 de 14/05, Declaração de Rectificação n.º 1856/2009, de 23/07, Despacho n.º 5725/2010 de 18/03, Despacho n.º 12457/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5824/2011 de 25/03

Anexo 4 (Cont.)

Patologia Especial	Âmbito	Comp.	Legislação
DOR CRÓNICA NÃO ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10280/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10280/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22187/2008, de 19/08, Despacho n.º 30993/2008, de 21/11, Despacho n.º 3286/2009, de 19/01 e Despacho n.º 6230/2009, de 17/02, Despacho n.º 12220/2009, de 14/05, Despacho n.º 5726/2010 de 18/03, Despacho n.º 12458/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5825/2011 de 25/03
PROCRIAÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 alterado pela Declaração de Rectificação n.º 1227/2009, de 30/04, Despacho n.º 15443/2009, de 01/07, Despacho n.º 5643/2010, de 23/03, Despacho n.º 8905/2010, de 18/05 e Despacho n.º 13796/2012, de 12/10
PSORÍASE	Medic. psoríase lista de medicamentos	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05

Anexo 5

Lista de Situações Passíveis de Automedicação

(Retirado do Anexo do Despacho n.º 245/2003, de 16 de Janeiro)

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<ul style="list-style-type: none">a) Diarreia.b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado).c) Pirose, enfartamento, flatulência.d) Obstipação.e) Vômitos, enjoo do movimento.f) Higiene oral e da orofaringe.g) Endoparasitoses intestinais.h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites.i) Odontalgias.j) Profilaxia da cárie dentária.k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio.l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral.m) Estomatite aftosa.
Respiratório	<ul style="list-style-type: none">a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações.b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite).c) Rinorreia e congestão nasal.d) Tosse e rouquidão.e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquicag) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal)
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none">a) Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares.b) Verrugas.c) Acne ligeiro a moderado.d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas.e) Micoses interdigitais.f) Ectoparasitoses.g) Picadas de insectos.h) Pitíriase capitis (caspa).i) Herpes labial.j) Feridas superficiais.l) Dermatite das fraldas.m) Seborreia.n) Alopecia.o) Calos e calosidades.p) Frieiras.q) Tratamento da pitíriase versicolor.r) Candidíase balânica.s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal.t) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.
Nervoso/psique.....	<ul style="list-style-type: none">a) Cefaleias ligeiras a moderadas.b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar.c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio.d) Ansiedade ligeira temporária.e) Dificuldade temporária em adormecer.

Anexo 5 (Cont.)

Muscular/ósseo.....	<ul style="list-style-type: none"> a) Dores musculares ligeiras a moderadas. b) Contusões. c) Dores pós-traumáticas. d) Dores reumatismais ligeiras moderadas (ostearthrose/osteoartrite). e) Dores articulares ligeiras a moderadas. f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites. g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.
Geral	<ul style="list-style-type: none"> a) Febre (menos de três dias). b) Estados de astenia de causa identificada. c) Prevenção de avitaminoses.
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias. b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio. c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.
Ginecológico.....	<ul style="list-style-type: none"> a) Dismenorreia primária. b) Contraceção de emergência. c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos. d) Higiene vaginal. e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfeção vaginal. f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exarcebação pré-menstrual. g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do tracto génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido.
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> a) Síndrome varicosa—terapêutica tópica adjuvante. b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).