



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioativa de materiais têxteis para a área da saúde**

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

**Andreia Zenaide Reis Fernandes**

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

Orientadora: Prof. Doutora Isabel Cristina Aguiar de Sousa e Silva Gouveia

**Covilhã, junho de 2013**



# Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos os que de alguma forma contribuíram e tornaram este trabalho possível.

À Prof. Doutora Isabel Cristina Gouveia, por ter aceitado a orientação deste trabalho e pelos conhecimentos, empenho e disponibilidade na sua realização.

À Dr.<sup>a</sup>. Olímpia Fonseca e a todos os colaboradores dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Cova da Beira pela partilha de conhecimentos.

Ao Dr. Carlos Tavares e a toda a equipa de trabalho da Farmácia S. Cosme pelo apoio e disponibilidade sempre demonstrados.

A todos os professores e formadores por todos os conhecimentos transmitidos ao longo da minha formação.

A todos os meus amigos, em especial ao João, Gisela, Andreia, Ni que mesmo longe encontram-se presentes na minha vida.

Aos meus amigos de Bioquímica, em especial à Francisca e Luísa por tudo que partilhamos.

Aos amigos do R/C direito.

Ao André pela paciência, compreensão, incentivo e carinho.

Aos meus pais e toda a família pelo apoio constante, em especial, à Tina pela paciência, amor incondicional e pelo exemplo que é para mim na persistência e na luta pelos objetivos.

Por último, esta dissertação teve apoio através do projeto: PTDC/EBB-BIO/113671/2009 (FCOMP-01-0124-FEDER-014752), Skin2Tex.

A todos, o meu muito Obrigada!



## Resumo

O presente trabalho encontra-se dividido em três capítulos. Cada capítulo corresponde à experiência profissionalizante adquirida nas diferentes áreas nomeadamente na componente de Farmácia Hospitalar, Farmácia Comunitária e Investigação.

O primeiro capítulo deste trabalho pretende descrever a experiência profissional em Farmácia Hospitalar, no Centro Hospitalar Cova da Beira, assim como elucidar todas as competências técnico-científicas adquiridas, atividades desenvolvidas e metodologias observadas durante o estágio.

O Segundo capítulo tem como objetivo descrever as atividades desenvolvidas e a experiência adquirida ao longo do estágio em Farmácia Comunitária, na Farmácia S. Cosme, evidenciando o funcionamento da mesma e o papel do farmacêutico comunitário nesta área.

Por fim, o último capítulo deste relatório relacionado com a vertente de investigação pretende descrever o projeto desenvolvido. O objetivo deste trabalho consiste na obtenção de um material têxtil de algodão funcionalizado com péptido antimicrobiano, Cys-LC-LL-37, para obtenção de um efeito antibacteriano, com potencial aplicação em materiais têxteis biomédicos, geriátricos e pediátricos. Os resultados obtidos neste trabalho revelaram que este processo confere bioatividade ao material tratado, traduzida através de efeito antibacteriano em bactérias Gram positivas e Gram negativas, avaliado pela norma JIS L 1902-2002, com efeito permanente comprovado através dos ensaios da avaliação da eficácia da funcionalização.

## Palavras-chave

Farmácia Hospitalar, Serviços Farmacêuticos, Farmácia Comunitária, Materiais Têxteis, Péptidos Antimicrobianos.



# Abstract

The present work is divided into three chapters. Each chapter corresponds to the professional experience acquired in the areas of Hospital Pharmacy, Community Pharmacy, and Research, respectively.

The first chapter of the work aims to describe the professional experience in Hospital Pharmacy, at Hospital Cova da Beira, as all technical and scientific skills acquired, activities and methodologies that were observed during the internship.

The second chapter aims to describe the activities and experience gained during the internship in Community Pharmacy, at Pharmacy S. Cosme, showing its operation, and the role of the pharmacist in this area.

Finally, the last chapter of the report, concerning the research experience, aims to describe the project developed. The purpose of this work is to obtain a cotton textile material functionalized with antimicrobial peptide, Cys-LC-LL-37 to achieve an antimicrobial effect with potential application in biomedical, geriatric and pediatric textiles. The results of this study reveal that this process confers bioactivity to the treated fabric, represented by antibacterial effect on Gram positive and Gram negative bacteria, measured by JIS L 1902-2002, with permanent effect demonstrated through assays evaluating the effectiveness of the functionalisation.

## Keywords

Hospital pharmacy, Pharmaceutical Services, Community Pharmacy, Textile Material, Antimicrobial Peptides.



# Índice

|  |    |
|--|----|
| Capítulo I - Farmácia Hospitalar   | 1  |
| 1 - Introdução   | 1  |
| 2 - Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos  | 2  |
| 2.1 - Seleção dos medicamentos   | 2  |
| 2.2 - Sistema e critérios de Aquisição   | 3  |
| 2.3 - Receção e Conferência de Produtos Adquiridos   | 4  |
| 2.4 - Armazenamento  | 5  |
| 2.4.1 - Controlo de <i>stocks</i> e validades dos armazéns do SF   | 7  |
| 2.5 - Gestão dos Gases Medicinais  | 7  |
| 3 - Distribuição   | 8  |
| 3.1 - Distribuição Clássica  | 8  |
| 3.2 - Reposição por <i>stocks</i> nivelados e distribuição semi-automática através do Sistema <i>Pyxis</i> <sup>TM</sup> | 9  |
| 3.3 - Distribuição Personalizada   | 10 |
| 3.4 - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária  | 10 |
| 3.5 - Distribuição a Doentes em Ambulatório  | 12 |
| 3.6 - Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial: Estupefacientes, Psicotrópicos e Hemoderivados          | 14 |
| 4 - Produção e controlo - Farmacotecnia  | 16 |
| 4.1 - Preparação de nutrição parentérica   | 17 |
| 4.2 - Preparação de citotóxicos e de fármacos biológicos   | 18 |
| 4.3 - Preparações de Formas Farmacêuticas não Estéreis   | 19 |
| 4.4 - Reembalagem de medicamentos  | 20 |
| 5 - Informação e Atividades de Farmácia Clínica  | 21 |
| 6 - Farmacovigilância  | 22 |
| 7 - Ensaio Clínicos  | 22 |
| 8 - Farmacocinética Clínica: monitorização na prática clínica  | 23 |
| 9 - Acompanhamento da visita médica  | 23 |
| 10 - Informação e Documentação   | 24 |
| 11 - Comissões Técnicas  | 24 |
| 12 - Gestão de risco   | 24 |
| 13 - Controlo de Qualidade   | 25 |
| 14 - Conclusão   | 25 |
| 15 - Bibliografia  |    |
| Capítulo II - Farmácia Comunitária   | 27 |
| 1 - Introdução   | 27 |
| 2 - Organização da Farmácia  | 27 |

|  |    |
|--|----|
| 2.1 - Localização da Farmácia e horário de funcionamento   | 27 |
| 2.2 - Recursos Humanos   | 28 |
| 2.3 - Organização do espaço físico da Farmácia S. Cosme  | 29 |
| 2.3.1 - Espaço exterior  | 29 |
| 2.3.2 - Espaço interior  | 30 |
| 2.4 - Equipamentos gerais e específicos da Farmácia  | 32 |
| 2.5 - Equipamento informático  | 32 |
| 3- Informação e documentação científica  | 33 |
| 4 - Aprovisionamento e armazenamento   | 34 |
| 4.1 - Encomenda  | 34 |
| 4.2 - Receção e conferência da encomenda   | 35 |
| 4.3 - Armazenamento  | 36 |
| 5 - Medicamentos e outros Produtos de Saúde  | 37 |
| 6 - Interação Farmacêutico - utente - medicamento  | 39 |
| 7 - Dispensa de medicamentos   | 42 |
| 8 - Automedicação  | 45 |
| 9 - Aconselhamento e dispensa de outros produtos de Saúde  | 46 |
| 9.1 - Produtos de Cosmética e Higiene  | 46 |
| 9.2 - Produtos dietéticos para alimentação especial  | 47 |
| 9.3 - Produtos dietéticos infantis   | 47 |
| 9.4 - Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)   | 48 |
| 9.5 - Medicamentos e uso veterinário   | 49 |
| 9.6 - Dispositivos médicos   | 50 |
| 10 - Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia S. Cosme   | 51 |
| 11 - Preparação de manipulados   | 53 |
| 12 - Contabilidade e Gestão  | 54 |
| 12.1 - Receituário e faturação   | 54 |
| 12.2 - Documentos contabilísticos e princípios fiscais   | 56 |
| 13 - Conclusão   | 56 |
| 14 - Bibliografia  | 57 |
| Capítulo III - Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioativa de materiais têxteis para a área da saúde | 59 |
| 1 - Introdução   | 59 |
| 2- Têxteis funcionais  | 59 |
| 2.1 - Importância dos Acabamentos antimicrobianos  | 60 |
| 2.2.1 - Compostos antimicrobianos de origem sintética e natural  | 61 |
| 2.2.2 - Testes de avaliação antimicrobiana   | 61 |
| 3 - Novos agentes antimicrobianos: Péptidos antimicrobianos  | 63 |
| 3.1 - Resistências dos microrganismos  | 63 |
| 3.1.1 - Novas perspetivas para a descoberta de novos fármacos  | 64 |

|   |    |
|---|----|
| antimicrobianos   |    |
| 3.2 - Péptidos antimicrobianos  | 65 |
| 3.2.1 - Caracterização e a sua classificação  | 66 |
| 3.2.2 - Origem dos Péptidos antimicrobianas: procariontes, plantas, animais invertebrados e vertebrados | 67 |
| 3.2.2.1 - Procariontes  | 67 |
| 3.2.2.2 - Plantas   | 69 |
| 3.2.2.3 - Animais Invertebrados   | 69 |
| 3.2.2.4 - Animais vertebrados   | 71 |
| 3.2.3 - Atividade antimicrobiana dos AMPs   | 72 |
| 3.2.3.1 - Atividade antiviral   | 73 |
| 3.2.3.2 - Atividade antifúngica   | 74 |
| 3.2.3.3 - Atividade antibacteriana  | 74 |
| 3.2.4 - Produção de AMPs  | 77 |
| 3.2.5 - Aplicações / Possíveis aplicações   | 78 |
| 4- Aplicação Experimental   | 80 |
| 4.1 - Objetivo  | 80 |
| 4.2 - Materiais   | 81 |
| 4.3 - Métodos   | 82 |
| 4.3.1 - Funcionalização do Algodão  | 82 |
| 4.3.2 - Avaliação da eficácia da funcionalização - Ensaio do reagente de Ellman                         | 82 |
| 4.3.3 - Ensaio de controlo de qualidade das amostras funcionalizadas                                    | 83 |
| 4.3.4 - Avaliação do efeito antimicrobiano  | 84 |
| 5- Resultados e discussão   | 85 |
| 5.1 - Avaliação da eficácia da funcionalização de materiais têxteis - Ensaio de Ellman                  | 85 |
| 5.2 - Ensaio de controlo de qualidade das amostras funcionalizadas                                      | 85 |
| 5.3 - Avaliação do efeito antimicrobiano - Teste de difusão em Agar                                     | 86 |
| 6 - Conclusão e Perspetivas futuras   | 87 |
| 7 - Bibliografia  | 88 |
| Anexos  | 93 |



# Lista de Figuras

## Capítulo I - Farmácia Hospitalar

Figura 1 - Exemplo do Pyxis™ existente nos diferentes SC do CHCB. 9

Figura 2 - À esquerda, exemplo um FSD equipamento automatizado de 11  
embalamento de formas orais sólidas e à direita, um sistema de fornecimento  
semiautomático de medicamentos em doses individuais, KARDEX.

## Capítulo III - Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioativa de materiais têxteis para a área da saúde

Figura 1 - Percentagem de AMPs segundo a Árvore Filogenética Universal de 67  
Carl Woese, 1977.

Figura 2 - Possíveis mecanismos que ocorrem na membrana citoplasmática de 75  
bactérias após o AMP entrar em contato com esta membrana. Note-se que tais  
acontecimentos não são necessariamente exclusivos uns dos outros.

Figura 3 - Resultados obtidos no teste de difusão em agar para a avaliação do 87  
efeito antimicrobiano



# Lista de Tabelas

## Capítulo I - Farmácia Hospitalar

- Figura 1 - Designação dos diferentes armazéns e o número de identificação correspondente. 9

## Capítulo II - Farmácia Comunitária

- Tabela 1 - Algumas definições segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, artigo n.º3. 38
- Tabela 2 - Classe dos Dispositivos Médicos, potenciais riscos e alguns exemplos. 50
- Tabela 3 - Valores de referência da glicémia capilar e do Colesterol Total. 51
- Tabela 4 - Valores de referência da pressão arterial. 52
- Tabela 5 - Documentos a emitir no processamento do receituário e da faturação. 55
- Tabela 6 - Registos de envio relativamente a psicotrónicos e estupefacientes. 55

## Capítulo III - Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioativa de materiais têxteis para a área da saúde

- Tabela 1 - Propriedades que um substrato têxtil com características antimicrobianas deve obedecer. 60
- Tabela 2 - Características de um Antimicrobiano Ideal. 64
- Tabela 3 - Classificação dos AMPs das bactérias (Bacteriocinas). 68
- Tabela 4 - Exemplo de alguns AMPs, distribuição, atividade antimicrobiana e origem. 70
- Tabela 5: Alguns mecanismos de ação dos AMPs com atividade antiviral e o péptido correspondente. 73
- Tabela 6 - Mecanismos de ação de alguns AMPs com atividade antifúngica. 74
- Tabela 7 - Modelos Propostos para a permeabilização da membrana em bactéria. 76
- Tabela 8 - Reagentes (fórmula química e marca) e equipamentos e materiais de uso corrente em laboratório (marca e modelo) usados no trabalho experimental. 81
- Tabela 9 - Resultados do Ensaio de Ellman 85
- Tabela 10- Resultados do ensaio de resistência ao rasgo (amostra com máxima concentração  $\mu\text{g}$ ) 86



# Lista de Acrónimos

|        |   |
|--------|---|
| a.a    | Aminoácidos   |
| ACSS   | Administração Central do Sistema de Saúde   |
| ADSE   | Direção-Geral de Proteção Social aos Funcionários e Agentes da<br>Administração Pública |
| AEX    | Autorização de utilização excecional  |
| AIM    | Autorização de Introdução no Mercado  |
| AMP    | Péptidos Antimicrobianos  |
| ANF    | Associação Nacional de Farmácias  |
| AO     | Assistente Operacionais   |
| ARS    | Administração regional de Saúde   |
| AT     | Assistente Técnica  |
| ATC    | <i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>   |
| AUE    | Autorização de utilização especial  |
| BFP    | Boas Práticas de Farmácia   |
| CA     | Conselho de Administração   |
| CCI    | Comissão de Controlo da Infeção   |
| CDTC   | Centro de Documentação Técnica e científica   |
| CEDIME | Centro de Documentação e Informação de Medicamentos                                     |
| CES    | Comissão de Ética para a Saúde  |
| CFT    | Comissão de Farmácia e Terapêutica  |
| CFU    | Unidade formadora de colónicas  |
| CHCB   | Centro Hospitalar da Cova da Beira, E.P.E   |
| CIM    | Centro de Informação de Medicamentos;   |
| CIMI   | Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde                                 |
| Cys    | Cisteína  |
| DCI    | Denominação Comum Internacional   |
| DIDDU  | Distribuição Individual em Dose Unitária  |
| DL     | Decreto-Lei   |
| DM     | Dispositivos Médicos  |
| DNA    | Ácido desoxirribonucleico   |
| EC     | Ensaio Clínicos   |
| EP     | Estupefacientes e Psicotrópicos   |
| F.S.A  | Faça segundo a arte   |
| FC     | Farmácia Comunitária  |
| FDA    | <i>Food and Drug Administration</i>   |
| FDS    | <i>Fast Dispensing System</i>   |

|          |  |
|----------|--|
| FHNM     | Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos               |
| Hb A1c   | Hemoglobina glicosilada                                      |
| INFARMED | Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. |
| IRC      | Imposto de Rendimento de pessoas Coletivas                   |
| IRS      | Imposto de Rendimento de pessoas Singulares                  |
| IVA      | Imposto sobre o Valor Acrescentado                           |
| kDa      | Quilo-Dalton   |
| MHB      | <i>Muller Hington Broth</i>                                  |
| MIC      | Concentração Mínima Inibitória                               |
| MNSRM    | Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica                   |
| MRSA     | <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina        |
| MSRM     | Medicamento Sujeito a Receita Médica                         |
| NP       | Nutrição Parentérica   |
| OMS      | Organização Mundial de Saúde                                 |
| PDA      | <i>Personal Digital Assitant</i>                             |
| PHMB     | Biguanida polihexametileno                                   |
| pl       | Ponto isoelétrico  |
| PSA      | Antigénio prostático específico                              |
| PVP      | Preço de venda ao público                                    |
| RAM      | Reações adversas a medicamentos                              |
| RCM      | Resumo das características dos medicamentos.                 |
| REA      | Relação Estrutura-Atividade                                  |
| SA       | Serviços de Aprovisionamento                                 |
| SC       | Serviços Clínico   |
| SF       | Serviços Farmacêuticos                                       |
| SGICM    | Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento       |
| SNF      | Sistema Nacional de Farmacovigilância                        |
| SNS      | Sistema Nacional de Saúde                                    |
| TDT      | Técnico de Diagnóstico e Terapêutica                         |
| TEMPO    | 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl radical                 |
| UAVC     | Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais                    |
| UCI      | Unidade de Cuidados Intensivos                               |
| VMER     | Viatura Médica de Emergência Rápida                          |
| WHO      | <i>World Health Organization</i>                             |

# Capítulo I - Farmácia Hospitalar

## 1 - Introdução

O meu estágio em Farmácia Hospitalar foi realizado nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital Pêro da Covilhã do Centro Hospitalar da Cova da Beira, E.P.E (CHCB). A Farmácia Hospitalar, segundo o Decreto-Lei (DL) n.º 44 204, de 22 de fevereiro de 1962, designa-se como o “conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber” sendo estas atividades exercidas através dos SF [1]. Embora os SF estejam sujeitos à orientação geral dos Órgãos de Administração dos Hospitais, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício hospitalar, estes possuem autonomia técnica e científica para exercerem as suas funções [2].

Os SF do CHCB estão localizados no piso 0, num local de fácil acesso quer interno, quer externo, sendo toda a sua organização descrita ao longo deste relatório. O funcionamento da farmácia durante os dias úteis é das 9 horas às 19 horas, aos sábados, domingos e feriados das 9 horas às 16 horas, após o fecho encontra-se em prevenção das 19 horas ou das 16 horas até às 24 horas e das 24 horas às 9 horas apenas em regime de chamada, assim sendo os SF encontram-se assim abertos 366 dias do ano. A direção Técnica encontra-se sob a responsabilidade da Dr.ª Maria Olimpia Fonseca. Os Recursos Humanos distribuem-se por vários grupos profissionais, incluindo dez Farmacêuticos, seis Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), cinco assistentes operacionais (AO) e uma assistente técnica (AT) [3]. São funções dos SF, entre outras:

- A seleção, aquisição, aprovisionamento, armazenamento, distribuição e informação de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos;
- Farmacotecnia, manipulação de medicamentos estéreis e não estéreis
- A participação em Comissões Técnicas com atividades que englobam entre outras a elaboração de protocolos terapêuticos.
- Ensaio Clínicos (EC);
- A Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância;
- Manter e dinamizar o sistema de qualidade implementado
- Colaboração em programas de ensino, formação contínua e valorização profissional [2].

Todo o funcionamento dos SF do CHCB baseia-se nas Boas Práticas em Farmácia (BPF) Hospitalar, bem como numa filosofia de Garantia da Qualidade [3].

Este relatório visa descrever os conhecimentos práticos e teóricos adquiridos, durante o meu estágio em Farmácia Hospitalar, tanto acerca do funcionamento e organização do SF, bem

## Capítulo I

como das funções que um Farmacêutico desempenha na área hospitalar. Na sua elaboração tive como suporte toda a legislação em vigor, o “Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar” da Ordem dos Farmacêuticos, e o “Manual da Farmácia Hospitalar” da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P (INFARMED).

## 2 - Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

A organização e Gestão dos SF é o conjunto de procedimentos que garantem o bom uso e dispensa dos medicamentos em perfeitas condições aos doentes do Hospital [2,4]. Esta área no CHCB é assegurada por um farmacêutico, um TDT, um AO e três administrativos afetos ao Serviço de Aprovisionamento (SA) [5]. Esta vertente da Farmácia Hospitalar tem várias fases, começando na seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição [2].

### 2.1 - Seleção de medicamentos

Durante o estágio foi-me explicado como é feita a seleção dos medicamentos, que é um processo contínuo, multidisciplinar e participativo, tendo em conta a informação gerada na Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e no Guia Terapêutico do CHCB, e tem como critérios as necessidades terapêuticas dos doentes, qualidade, segurança e critérios fármaco-económicos [2,4,5].

O FHNM é um instrumento de suporte e orientação para a prescrição e utilização de medicamentos de qualidade, onde traduz a escolha seletiva perante uma larga oferta de medicamentos. Este formulário, encontra-se atualmente na 9ª edição, podendo ser consultado em suporte de papel e em suporte informático em [www.infarmed.pt/formulario](http://www.infarmed.pt/formulario) [6]. O Guia Terapêutico interno consiste numa lista de fármacos ou outros produtos farmacêuticos que se encontram prontamente disponíveis para prescrição e uso dentro da instituição, o qual é atualizado permanentemente e divulgado na intranet do CHCB e sob formato de manual de bolso com a periodicidade trianual. Sempre que haja a necessidade de introdução ou exclusão de fármacos ou outros produtos farmacêuticos no Guia Terapêutico, deve ser preenchido um impresso interno, enviado à CFT, indicando todas as informações pertinentes, tais como, as características do medicamento, custo e previsão de consumo, bem como a justificação para a sua introdução ou exclusão referindo o benefício ou risco terapêutico relativamente aos fármacos já existentes. No final da avaliação pela CFT é emitido um parecer sobre a introdução ou exclusão no Guia Terapêutico [5].

Além de me ser explicado todo este processo de seleção de medicamentos e produtos farmacêuticos, que referi anteriormente, tive a oportunidade de contactar com o Guia Terapêutico, o FHNM e com os impressos associados à introdução ou exclusão de medicamentos ou outros produtos Farmacêuticos.

## 2.2 - Sistema e critérios de Aquisição

Os Farmacêuticos devem salvaguardar a garantia de que não são adquiridos os medicamentos que não constem do Guia Terapêutico se não forem autorizados pela CFT [4], ao mesmo tempo que garantem que sejam satisfeitas as necessidades dos doentes, de forma eficaz, eficiente, em tempo útil e aos mais baixos custos [2]. Assim, a aquisição dos artigos é da responsabilidade do Farmacêutico, sendo efetuada pelos SF em articulação com o SA [5]. Durante o meu estágio tive oportunidade de assistir ao processo de aquisição de medicamentos e/ou outros produtos farmacêuticos no CHCB que é suportado por um programa informático que analisa detalhadamente várias premissas, entre elas o consumo de cada artigo, o *stock* atual, entre outras. Observei que cada artigo tem um ponto de encomenda pré-definido, baseado no consumo dos últimos meses, e a sua aquisição irá depender de vários fatores, tais como:

- Classificação do artigo em A, B ou C, sendo esta análise, ABC, uma ferramenta de gestão, para administração de *stocks*, que classifica os produtos por grau de importância, estabelecendo prioridades, onde a classe A são os produtos de maior importância, qualidade ou valor, correspondendo a 20% do total; a classe B os produtos com importância, qualidade ou valor intermédio, correspondendo a 30% do total e por fim, a classe C correspondendo aos produtos de menor importância, valor ou quantidades, sendo 50% do total [5, 7];
- Histórico de consumo, isto é, se o consumo é regular, muito irregular ou pontual;
- Condicionantes de alguns fornecedores, no que diz respeito a portes de envio ou tipos de embalagem;
- Instruções do conselho de administração (CA) e SA, entre outros [5].

Foi-me explicado que a aquisição pode ser feita de diversas formas, existindo vários tipos de concursos, que obedecem a regulamentos rígidos, tais como:

- Concurso público centralizado através do catálogo da Administração Central do Sistema de Saúde que é publicado anualmente no Diário da República;
- Concurso público limitado, isto é, da instituição sendo realizado para medicamentos não introduzidos no concurso público ou para aqueles que não constem no FHNM;
- Negociação direta com o laboratório ou empréstimos de outros hospitais;
- Consultas diretas, isto é, através do contacto com as empresas titulares da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de forma a pedir informação acerca de preços e condições de compra;
- Compras urgentes através de fornecedores locais, tais como farmácias comunitárias, de forma a colmatar rapidamente situações de emergência por rutura ou consumo anormal de um determinado medicamento, dispositivo médico ou outro produto farmacêutico [5,8].

Também me explicaram que existem medicamentos que são imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias e que não têm equivalentes em

## Capítulo I

Portugal e nem apresentam alternativa terapêutica. Assim o DL n.º 176/2006, de 30 de Agosto, estabelece no seu artigo 92.º, que o INFARMED pode autorizar a utilização em Portugal de medicamentos não possuidores de AIM, tendo que ser feita uma autorização de utilização especial (AUE) e de utilização excecional (AEX) de medicamentos de uso humano, regulamentadas pela Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de Março de 2007. Assim, o médico pode solicitar a aquisição do medicamento, após aprovação do diretor de serviço e aprovação da CFT. O diretor do serviço requisitante deve preencher o formulário de justificação clínica assinalando a indicação terapêutica pretendida, estratégia terapêutica, listagem de terapêuticas alternativas no mercado e motivos da sua inadequação, bem como fundamentação científica da utilização do medicamento, a enviar à CFT. Posteriormente é enviado um requerimento ao INFARMED a solicitar aprovação para a aquisição [9,10].

Assim sendo, e de uma forma resumida tive oportunidade de assistir a estudos de consumos para redefinir pontos de encomenda, quando necessário, tendo assistido à aquisição de alguns medicamentos, onde se iniciou o pedido de compra, via informática, por parte do farmacêutico afeto ao sector de logística dos SF que foi recebido pelo SA que seguidamente emitiu a respetiva nota de encomenda. Essa nota de encomenda foi enviada para o CA, para ser assinado e encaminhado por *fax* aos fornecedores. No caso de medicamentos urgentes, foi-me explicado que essas notas de encomenda podem ser enviadas apenas com a assinatura da diretora do SA.

### 2.3 - Receção e Conferência de Produtos Adquiridos

No CHCB, a receção e conferência de encomendas são previamente rececionadas pelo SA, numa área independente com acesso direto ao exterior, separada do armazém central do SF, mas tendo fácil acesso a ele, segundo os procedimentos operativos, após a receção prévia pelo SA, os produtos adquiridos são conferidos por um TDT afeto ao armazém central dos SF e um funcionário dos SA, realizando-se, normalmente, duas vezes por dia, uma de manhã, e se se justificar, outra à tarde. Durante o estágio acompanhei e colaborei na receção e conferência das encomendas que chegam diariamente aos SF do CHCB. A conferência quantitativa e qualitativa (se o produto pedido corresponde com o produto enviado pelos laboratórios, lote e validade) faz-se com a guia de remessa ou fatura e, desta última, com a respetiva guia de receção, de forma a detetar qualquer tipo de não conformidade, caso esteja tudo correto, o administrativo do SA regista informaticamente a quantidade, o lote e validade dos produtos adquiridos. O original da guia de receção fica nos SF e a cópia fica para o SA. Posteriormente, todos os produtos são encaminhados para o armazém central [5], por um AO, onde é efetuado o registo de entrada do produto no sistema informático e são arrumados, tendo em conta critérios técnicos como as condições especiais de armazenamento e segurança [2].

De salientar, que os produtos que necessitam de cuidados especiais de receção, controlo e arquivo de documentação técnica, são:

- Produtos termolábeis, os quais aquando a receção, tem prioridade sobre os restantes;
- Estupefacientes, psicotrópicos, benzodiazepinas, medicamentos para ensaios clínicos, hemoderivados, tem que ser rececionados pelo Farmacêutico Hospitalar [2], sendo o documento que a acompanha, guia de remessa ou fatura, devidamente arquivado nos SF;
- Derivados do plasma, interferões e matérias-primas tem de ser acompanhados dos certificados de análise e, eventualmente, da ficha de dados de segurança;
- Hemoderivados tem de ser acompanhados pelos certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED, ficando estes arquivados juntamente com a respetiva fatura em *dossiers* específicos. Nestes documentos é exigido que conste o número do lote ao qual o produto pertence. Assim, toda documentação científica deve ser conferida, registada e arquivada [4, 5].

## 2.4 - Armazenamento

No CHCB existem diversos armazéns (tabela 1), uns localizados nos SF e outros distribuídos pelos diversos serviços. Todos os armazéns têm um número de identificação. Inicialmente todos os artigos rececionados são encaminhados para o armazém central (10), podendo, posteriormente, consoante as necessidades, fornecer os outros armazéns.

Tabela 1: Designação dos diferentes armazéns e o número de identificação correspondente.

| Designação  | Nº do armazém |
|---|---------------|
| Armazém Central dos SF  | 10            |
| Armazém da Farmácia Satélite do Hospital do Fundão            | 11            |
| Armazém da Dose Unitária (Boxes, <i>Kardex</i> e FDS)         | 12            |
| Armazém da Farmacotecnia (Citotóxicos e Nutrição Parentérica) | 13            |
| <i>Pyxis</i> <sup>TM</sup> do Bloco Operatório                | 14            |
| <i>Pyxis</i> <sup>TM</sup> da Urgência Pediátrica             | 15            |
| <i>Pyxis</i> <sup>TM</sup> da Urgência Geral                  | 16            |
| <i>Pyxis</i> <sup>TM</sup> do Serviço de Observação           | 17            |
| Armazém de quarentena   | 18            |
| Armazém do Ambulatório  | 20            |

Durante o estágio foram-me apresentados os diferentes armazéns e os critérios gerais de arrumação tendo em atenção as condições especiais que alguns medicamentos ou produtos

## Capítulo I

farmacêuticos necessitam, isto é, cada armazém está dividido em várias áreas para facilitar o acesso aos medicamentos e promover as condições necessárias de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança dos mesmos, existindo registos de temperatura e humidade que permitem monitorizar continuamente estes parâmetros. As condições ambientais gerais devem corresponder a uma temperatura máxima de 25%, humidade inferior a 60% e proteção solar direta. Os produtos refrigerados devem ser armazenados a uma temperatura entre 2-8°C, em local isento de humidade e com sistema de alarme [2].

Observei que no armazém central (10), os medicamentos repartem-se por diversos sectores ou prateleiras sendo organizadas em cada uma delas por ordem alfabética da Denominação Comum Internacional (DCI), identificado com etiquetas com código de barras e dispostas segundo o princípio de “*First Expire, First Out*”. No armazém central existem:

- Estantes deslizantes, para artigos de uso geral, subdivididas por grupos mais específicos: anticoncepcionais, anestésicos, medicação com saída em ambulatório, estomatologia, antibióticos, tuberculoestáticos, leites, material de penso e colírios;
- Gavetas de apoio com medicamentos com maior rotatividade;
- Um cofre para estupefacientes e psicotrópicos, com dupla fechadura, para maximizar a segurança;
- Um armário com chave para medicamentos dos EC;
- Prateleiras de reserva para artigos cuja quantidade não permita acondicionar a totalidade no seu espaço próprio;
- Prateleiras para alimentação parentérica e entérica;
- Prateleiras para os citotóxicos, onde estas têm uma barreira, permitindo que exista um bloqueio à queda acidental destes fármacos, minimizando o perigo de um derrame deste tipo de medicação [5]. Note-se, que perto das prateleiras dos citotóxicos, em local visível e assinalado, existe um estojo de emergência.

Além disso existem extensões, do armazém central, para injetáveis de grande volume, desinfetantes, termolábeis (armazenados em frigorífico e congelador), e inflamáveis [5]. Estes últimos, por questões de segurança, estão armazenados com determinadas particularidades, isto é, encontram-se num local individualizado, com sinalética apropriada, apresentando uma porta que apenas abre para fora, paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo e chão impermeável e rebaixado, para impedir derrames. Apresenta ainda um sistema de ventilação e deteção de fumos, extintor e instalação elétrica antideflagrante impedindo que haja um foco de incêndio [2].

Foi-me também explicado que todos os medicamentos que não contêm a informação necessária para serem dispensados em dose unitária, como por exemplo, a validade, lote, DCI ou nome comercial, devem ser devidamente rotulados. Além disso, sempre que o medicamento é fotossensível e fora da embalagem possa perder as suas propriedades, este

tem que ser revestido com papel de alumínio e rotulado. A emissão, impressão e validação do rótulo é efetuado pelo TDT, sendo a rotulagem da responsabilidade do AO [5].

Nesta área participei na arrumação dos diversos produtos nos respetivos locais de armazenamento.

#### **2.4.1 - Controlo de *stocks* e validades dos armazéns do SF**

Os SF do CHCB são compostos por vários armazéns, como referi anteriormente, que necessitam de controlos de qualidade, como por exemplo, auditorias quantitativas e qualitativas.

Durante o meu estágio participei na contagem diária dos *stocks* de alguns armazéns (auditoria quantitativa), com maior incidência para os grupos A e B, e comparando-se o resultado com o *stock* da aplicação informática. Caso existam divergências de *stock*, estas são confrontadas entre armazéns e corrigidas.

Além das auditorias quantitativas diárias, mensalmente verifica-se a existência de artigos cuja validade termine dentro de 4 meses (auditoria qualitativa) em todos os armazéns. É impressa uma listagem onde constam todos os medicamentos que entraram nos SF cujo lote expire 4 meses após a data vigente e averigua-se a sua presença. Caso ainda estejam presentes medicamentos desse lote, um TDT responsável pelo armazém elabora uma lista e envia ao farmacêutico responsável pelo sector, que avalia a possibilidade de consumo do produto, credito ou troca pelos fornecedores, ou então contacta outros Hospitais (para artigos do grupo A) que possam estar interessados nos produtos. Se o prazo de validade expirar, os produtos são encaminhados para o armazém 10, colocados em local separado, num contentor próprio, ficando a aguardar o respetivo abate. A este nível, tive oportunidade de conferir o prazo de validade dos medicamentos existentes no armazém 10, 13, 14, 15, 16, 17 e 20.

Embora não tenha participado no controlo dos medicamentos dos Serviços Hospitalares, tanto a nível da qualidade (validade, condições de armazenamento) como da quantidade, foi-me explicado que deve ser feito de 3 em 3 meses, na presença do Enfermeiro Chefe ou de um Enfermeiro designado por este e um TDT auxiliado por um AO [5].

Deste modo todas estas auditorias permitem um maior despiste de erros com a sua respetiva correção e a rentabilização de recursos evitando-se desperdícios.

#### **2.5 - Gestão dos Gases Medicinais**

A definição Gases Medicinais como medicamentos pelo DL n.º. 176/2006, de 30 de Agosto, trouxe novas responsabilidades e competências ao Farmacêutico Hospitalar e aos SF. A definição e competências do farmacêutico nesta área tem como base as Boas Práticas e

## Capítulo I

legislação em vigor (Deliberação 56/CD/2008), indo também ao encontro dos indicadores definidos da atividade e qualidade dos SF [9, 11].

Durante o estágio foi-me explicado o circuito e gestão dos Gases Medicinais, inicialmente deve-se ter em conta a licença de fabrico do fornecedor, assim como a AIM para o artigo em questão. É importante ter acesso à folha de dados de segurança. Na sua receção deve ser verificado se estão acompanhados do certificado de análise do gás, verificar a integridade e a identificação dos recipientes. O controlo de qualidade da distribuição pela rede deve ser feito periodicamente, normalmente semestralmente, por um laboratório acreditado, e o seu armazenamento deve ser feito numa área separada dos restantes armazéns do SF [2, 5,11]. A este nível, tive oportunidade de acompanhar uma auditoria interna que foi realizada nos SF onde nos deslocamos a um serviço para verificar as condições de armazenamento, validade e documentação de uma garrafa que continha um gás medicinal.

### 3- Distribuição

Segundo as BPF Hospitalar, a distribuição de medicamentos tem como objetivos garantir o cumprimento de prescrição e correta administração, havendo uma monitorização da terapêutica, reduzindo assim os erros relacionados com a medicação, permitindo também racionalizar a distribuição dos medicamentos e reduzir os custos com a terapêutica. Esta atividade é assegurada pelos SF, e com uma metodologia e circuitos próprio, torna disponível o medicamento correto, na quantidade e qualidade certas a todos os doentes do Hospital. A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), poderia ser uma distribuição ideal, pelas inúmeras vantagens que apresenta, mas como nem sempre é possível nem viável, existem alternativas de distribuição de medicamentos tendentes a melhorar a eficácia e segurança do sistema de distribuição. Assim, existem vários tipos de distribuição, com procedimentos e legislação própria, que serão de seguida descritos [2,4].

#### 3.1 - Distribuição Clássica

Na Distribuição Clássica ou também designada Tradicional é definido um *stock* quantitativo e qualitativo a existir no serviço ou no armazém periférico dos SF, entre o Farmacêutico, o Diretor do Serviço e o Enfermeiro chefe, ou por acordo com as diferentes áreas dos SF, no caso dos armazéns periféricos. O pedido de reposição de *stocks* é realizado eletronicamente, sendo que se forem pedidos até as 14 horas os *stocks* são repostos no próprio dia, se forem gerados depois, serão atendidos no dia seguinte, ou na segunda-feira seguinte (no caso de ser fim-de-semana). Depois de ser efetuada a conferencia dos pedidos, deve ser dada a saída informática dos medicamentos e proceder-se à entrega dos mesmos, ao local em questão, por um AO. Este sistema de distribuição encontra-se em vigor para todos os *stocks* de apoio à dose unitária existentes nas enfermarias com internamento, consultas externas, serviços de apoio clínico, hospital dia, injetáveis de grande volume, desinfetantes, pomadas, cremes de

uso geral e armazéns periféricos dos SF [5]. A este nível tive oportunidade de satisfazer vários pedidos de reposição de *stock* efetuados pelos diversos SC do CHCB.

### 3.2 - Reposição por *stocks* nivelados e distribuição semi-automática através do Sistema *Pyxis*<sup>TM</sup>

No sistema de reposição de níveis de *stock* por carregamento e troca de carros também é definido um *stock* quantitativo e qualitativo a existir em cada serviço. Porém, neste sistema, existem 2 carros onde os medicamentos são armazenados, sendo os mesmos levados para reposição nos SF alternadamente e com uma periodicidade definida, para que os medicamentos estejam sempre disponíveis no serviço. A composição desses carros é verificada pelo TDT, com o auxílio de um *Personal Digital Assistant* (PDA), que tem um leitor ótico que otimiza a leitura, efetua a saída automática do armazém, de acordo com os níveis máximos de *stock* definidos. Este tipo de distribuição no CHCB é aplicado na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), neonatologia, unidade de cirurgia de ambulatório, urgência obstétrica e Viatura Médica de Emergência Rápida (VMER) [5].

Durante o estágio participei no carregamento dos carros destinados aos diversos SC e participei na conferência dos prazos de validade (que é feita mensalmente) dos medicamentos e produtos existentes nos mesmos.

A distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*<sup>TM</sup> é um sistema de dispensa semiautomática de medicamentos (figura 1), composto por um conjunto de armários controlados eletronicamente, geridos por um *software* e interligados às aplicações existentes no Hospital.



Figura 1 - Exemplo do *Pyxis*<sup>TM</sup> existente nos diferentes SC do CHCB (Fonte de [12]).

Neste sistema de distribuição é previamente definido um *stock* quantitativo e qualitativo e uma periodicidade de reposição nos SC. Sempre que os medicamentos são removidos do *Pyxis*<sup>TM</sup>, pela equipa de enfermagem, é gerado um consumo. Desta forma, sempre que o medicamento atinge um valor mínimo de *stock* vai automaticamente constar na listagem dos mínimos. A

## Capítulo I

reposição é efetuada pelos TDT nos dias estabelecidos, depois de impressa uma listagem de reposição [5]. Durante o meu estágio, colaborei na preparação da medicação destinada aos *Pyxis™* existentes nos diferentes SC e na reposição dos mesmos existentes na urgência geral, no serviço de observações, no bloco operatório e na urgência pediátrica.

### 3.3 - Distribuição Personalizada

A distribuição personalizada ocorre quando existe um pedido personalizado, ou seja, para um doente específico. Este tipo de distribuição suporta os pedidos urgentes e supre as necessidades que não são abrangidas pelos outros sistemas de distribuição, quer relacionada com a ausência do medicamento no *stock* da enfermaria, quer com os horários de entrega da DDDU. E durante o estágio tive oportunidade de satisfazer alguns pedidos, sempre com a supervisão de um Farmacêutico.

### 3.4 - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A DDDU, como referi anteriormente, apresenta inúmeras vantagens em relação às anteriores, uma vez que permite que o farmacêutico intervenha na farmacoterapia, sendo responsável pela interpretação e validação da prescrição médica, originando o perfil farmacoterapêutico dos doentes, identificam e resolvem-se situações para que a terapêutica seja maximizada e os efeitos adversos e custos associados minimizados, isto é, aumenta-se segurança do circuito do medicamento [2, 3].

No CHCB a DDDU fornece para um período de 24h, a medicação para cada doente internado nos diferentes serviços, tais como: Cirurgia I, Cirurgia II, Psiquiatria e abuso de substâncias agudas, UCI, UAVC, Medicina I, Medicina II, Pneumologia, Especialidades Cirúrgicas, Pediatria, Gastroenterologia, Reumatologia, Especialidades Médicas, Ortopedia, Ginecologia e Obstetrícia.

Durante o estágio pude acompanhar as diferentes fases da DDDU, sendo esta distribuição iniciada na sala de validação, onde os farmacêuticos validam a prescrição médica que pode ser feita em suporte de papel ou eletronicamente. O registo da medicação é individualizado e informatizado para cada doente, permitindo monitorizar a terapêutica individualmente, com exceção da UCI e UAVC, uma vez que estes serviços estão equipados com um programa informático incompatível com o programa de Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento existe a necessidade de transcrever a prescrição para o sistema informático, antes da validação. Na prescrição médica devem constar vários parâmetros, tais como a data de prescrição, identificação do doente e do médico e os medicamentos por DCI com a respetiva dose, forma farmacêutica e via de administração. Se existirem medicamentos que o doente traga do domicílio e o médico preferir mante-lo, este deve continuar na prescrição, não sendo contudo, dispensado pelos SF. Devem ainda ser mencionadas outras informações

úteis, como o diagnóstico, alergias, calendarização da dispensa ou justificação da prescrição de antibióticos com justificação obrigatória.

Nesta etapa o farmacêutico deve ser capaz de identificar e resolver problemas que possam afetar a prescrição médica, nomeadamente interações, duplicação de terapêuticas, posologias inadequadas, alergias ou medicamentos não presentes no guia farmacoterapêutico do CHCB. Qualquer dúvida relacionada com a prescrição médica pode ser resolvida e esclarecida contactando o médico prescritor.

Durante o estágio acompanhei a validação de prescrições e respetiva interpretação, colaborei na transcrição de algumas prescrições manuais e assisti à resolução de alguns problemas na prescrição médica, como por exemplo duplicação terapêutica.

Após a validação das prescrições são gerados os perfis farmacoterapêuticos, que consistem nas listas de medicamentos a sair por doente e que servem de base à preparação da medicação de cada doente nas gavetas. A preparação das gavetas fica à responsabilidade dos TDT com auxílio dos AO, na sala de unidose equipada com um pequeno armazém (12) e com os sistemas semiautomáticos KARDEX e *Fast Dispensing System* (FDS) (ilustração 2). A finalidade destes sistemas semiautomatizados é reduzir os erros inerentes à preparação da medicação e o tempo destinado a esta tarefa, melhorar a qualidade do trabalho executado e racionalizar os diversos *stocks* nas unidades de distribuição.



Figura 2 - À esquerda, exemplo um FSD equipamento automatizado de embalagem de formas orais sólidas e à direita, um sistema de fornecimento semiautomático de medicamentos em doses individuais, KARDEX. (Adaptado de [13] e [14]).

Durante a preparação das gavetas é necessário garantir que os medicamentos estão arrumados nas gavetas corretas e identificadas com a respetiva etiqueta que contém o nome, processo, data de nascimento e cama do doente, bem como o serviço onde o doente se encontra hospitalizado. No caso de medicamentos com dimensões mais elevadas e que não possam ser dispostos nas gavetas, são guardados em caixas próprias e identificados com

## Capítulo I

etiquetas com os dados do doente. De salientar que a identificação do medicamento deve constar obrigatoriamente, em cada embalagem unitária a DCI, a dosagem, o prazo de validade e o lote de fabrico.

Após a preparação da medicação, é necessário conferir todas as gavetas antes do envio das mesmas para os respetivos serviços, que fica à responsabilidade de um farmacêutico. Esta validação permite garantir que não existem erros, quer qualitativamente (dose e forma farmacêutica) quer quantitativamente. No final registam-se as conformidades e não conformidades (número de erros encontrados) para controlo de qualidade.

Cada serviço tem um horário estabelecido para a saída dos medicamentos. Assim, até à hora marcada são constantemente verificadas e corrigidas, por farmacêuticos, as alterações da prescrição, altas ou mudanças de cama. À hora de saída dos medicamentos imputa-se a saída dos mesmos do armazém 12 no sistema informático.

Após a saída da medicação até ao horário estabelecido, o farmacêutico de serviço fica responsável por toda a medicação e respetivas alterações. Os medicamentos não administrados ao doente que ficam nas gavetas, são contabilizados e revertidos ao *stock* no dia seguinte, quando regressam à farmácia, à responsabilidade de um TDT.

No caso de fins-de-semana ou feriados, é necessário a preparação das gavetas em duplicado ou triplicado (48 horas ou 72 horas), mediante a necessidade e o serviço, utilizando para isso, cassetes identificadas com o dia que devem seguir para o internamento. Durante este período, o farmacêutico de serviço fica responsável por toda a atualização e correção das prescrições [5].

Assim, durante o estágio, como referi anteriormente, acompanhei a validação de prescrições e respetiva interpretação, colaborei na transcrição de algumas prescrições manuais, mas também conferi a preparação da medicação dos vários serviços, tanto para 48 horas como para 72 horas, participei na preparação da medicação no caso de alterações de prescrição, novos internamentos e mudanças de cama, efetuei pedidos urgentes dos respetivos serviços, colaborei no registo das não conformidades dando suporte ao sistema de gestão da qualidade, sempre sob a supervisão de um farmacêutico.

### **3.5 - Distribuição a Doentes em Ambulatório**

A dispensa de medicamentos a doentes em regime ambulatório, surge da necessidade de se fazer face a situações de emergência em que o fornecimento dos mesmos não possa ser assegurado pelas farmácias comunitárias; da necessidade de vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas, e terapêuticas prescritas em estabelecimentos de cuidados de saúde diferenciados, em consequência de efeitos secundários graves; da necessidade de

assegurar a adesão dos doentes à terapêutica; e também pelo facto da comparticipação de certos medicamentos só ser a 100% se forem dispensados pelos SF [2,4].

Na distribuição a doentes em ambulatório é necessária uma prescrição médica, podendo ser manuscrita ou eletrónica, devidamente preenchida, emitida por um médico do CHCB. Como exceção a esta situação podem ser referidos os medicamentos biológicos, para o tratamento da artrite reumatoide, por exemplo, cuja prescrição, segundo o Despacho n.º 18419/2010, pode ser efetuada em consultas especializadas, noutros hospitais ou em consultórios particulares [5,15]. A prescrição médica deve ter a identificação do doente e do médico, local da prescrição, data de emissão, DCI, dose, forma farmacêutica, posologia, indicação da duração do tratamento ou a data da próxima consulta, de forma a fornecer informação acerca do número total de unidades do medicamento a dispensar ao doente. Em caso de qualquer dúvida, que não permita a validação da prescrição, o médico é contactado. Deve ser verificado o suporte legal de prescrição do medicamento de acordo com a legislação em vigor, a autorização do CA, como é o caso de medicamentos manipulados ou destinados ao tratamento de hepatite B, ou a autorização doente a doente pela CFT, no caso, por exemplo, de medicamentos biológicos como adalimumab, etanercept, infliximab, entre outros.

Durante o meu estágio observei que a dispensa é sempre feita por um farmacêutico onde é confirmado o medicamento, verificada a embalagem, o rótulo, o prazo de validade e anotado o lote e quem levantou o medicamento. A medicação dispensada é registada informaticamente no processo do doente, sendo fornecido, um número de imputação correspondente a cada cedência. No ato da dispensa além da informação verbal são fornecidos folhetos informativos sobre o medicamento, com uma linguagem simples e onde estão descritos os principais efeitos adversos, procedimentos em caso de esquecimento de alguma toma, entre outras informações relevantes. Além disso, o CHCB usa imagens simples, isto é, pictogramas que permitem a compreensão de doentes que não sabem ler.

No dia seguinte à dispensa, as cedências são conferidas por um farmacêutico. As receitas manuscritas são arquivadas nos *dossiers* correspondentes à especialidade em questão, com exceção dos medicamentos biológicos cujo arquivo é feito por medicamento. As receitas eletrónicas ficam disponíveis informaticamente. Cada *dossier* é dividido em “receitas parcialmente fornecidas”, onde podem também constar as segundas e terceiras vias das receitas, e “receitas totalmente fornecidas”, para serem posteriormente arquivadas [5].

No setor do ambulatório é realizado o seguimento farmacoterapêutico de doentes com determinadas patologias, como a esclerose múltipla ou hepatite C, de forma a proporcionar um maior controlo de patologias crónicas e de fármacos com elevado valor económico e avaliar não só a adesão à terapêutica, mas também garantir a disponibilidade e continuidade do tratamento e o controlo de *stocks*, para que a medicação nunca falte ao doente. É também efetuado o registo mínimo de medicamentos biológicos, a ser reportado

## Capítulo I

mensalmente ao INFARMED, e segundo o legislado no Despacho n.º 18419/2010. De acordo com o anexo do Despacho n.º 1845/2011, neste registo, e no CHCB, são incluídos os seguintes medicamentos: etanercept, adalimumab, infliximab, ustecinumab e golimumab [5, 15, 16].

No CHCB, é dispensada a medicação referente a um mês, com a exceção dos contraceptivos, dispensados por três meses. Sempre que o doente resida a mais de 25 km do Hospital a medicação é enviada por correio e mensalmente ao doente, exceto no caso de produtos com baixo valor económico, como por exemplo o anastrozol e o tamoxifeno, que são enviados em quantidades relativas a dois meses de tratamento. A exceção a este procedimento inclui os medicamentos de elevado valor económico, medicamentos que necessitam de frigorífico e os contraceptivos [5].

Todo o receituário faturável, ou seja, aquele cujos encargos sejam remetidos para um subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade pública ou privada, deve ser enviado para a faturação. Dentro destas categorias encontram-se medicamentos biológicos prescritos em consultório particular, faturados à Administração Regional de Saúde (ARS) competente, ou em outro Hospital, faturados ao Hospital prescritor, ao abrigo do Despacho n.º 18419/2010, e de medicamentos destinados ao tratamento da esclerose múltipla e de hepatite C, faturados à Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS). Nestes casos, é realizada a faturação diária para os serviços financeiros e as listagens entregues quinzenalmente [5].

Durante o estágio acompanhei e auxiliei na dispensa de medicamentos e no aconselhamento prestado pelo Farmacêutico ao doente, participei na conferência diária das receitas, na receção, conferência, armazenamento e controlo dos prazos de validade dos *stocks de* medicamentos, no envio das listagens de medicamentos faturáveis para os serviços financeiros e na preparação e envio da medicação pelo correio aos doentes que vivem a mais de 25 km do hospital.

### **3.6 - Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial: Estupefacientes, Psicotrópicos e Hemoderivados**

A distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial, no CHCB estão sob a responsabilidade do farmacêutico afeto ao ambulatório [5].

Os Estupefacientes e Psicotrópicos (EP) encontram-se sujeitos a legislação especial nomeadamente pelo DL n.º 15/93 de 22 de Janeiro, que estabelece o Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos e DL n.º 45/96 de 22 de Janeiro, que define a Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos [2].

No CHCB todos os movimentos de EP entre os SF e os serviços do hospital são registados e efetuados num livro de registos emitido pela imprensa nacional da casa da moeda (anexo 1).

Cada requisição é constituída por original e duplicado. Cada serviço apresenta um cofre no qual se encontra um *stock* de EP definido, à exceção dos serviços equipados com *Pyxis™* nomeadamente a urgência geral e pediátrica e bloco operatório. Normalmente, as requisições feitas visam repor o que foi utilizado para um doente. Esta cedência é feita mediante a apresentação do respetivo impresso, devidamente preenchido e assinado pelo diretor do serviço ou substituto legal (importa referir, que nos serviços equipados com *Pyxis™* este impresso foi substituído por uma listagem específica, autorizada pelo INFARMED). Cada requisição apenas pode conter uma única substância ativa, na qual o enfermeiro deve colocar a identificação do doente, o medicamento, a dosagem, o lote, a data da administração e o enfermeiro que fez a administração. No momento da reposição o farmacêutico atesta a conformidade dos registos efetuados e assina a requisição, sendo assim repostas a quantidade que foi gasta. O original fica nos SF e o duplicado acompanha os EP para o serviço onde foi feita a reposição. Os EP são imputados ao serviço por lote, salvaguardando o registo exato do que está presente nos diferentes serviços. Posteriormente, todos os registos são conferidos por um farmacêutico, sendo feito um balanço de todos os movimentos de EP realizados no hospital, que é enviado trimestralmente para o INFARMED pela assistente técnica dos SF do CHCB [2,4,5].

No que se refere ao armazenamento nos SF do CHCB, este tipo de substâncias é guardado num cofre de fechadura dupla de acordo com a metodologia de armazenamento já referido anteriormente. As auditorias internas que são feitas ao *stock* assumem particular relevância neste caso. A contagem de todo o *stock* dos EP da farmácia é feita todas as semanas por um farmacêutico e um AT e nos serviços, este processo é realizado mensalmente pelo farmacêutico, sendo também consideradas as validades. Tudo isto é registado em mapas de controlo que são arquivados [5].

Dentro deste circuito especial participei no processo de conferência dos *stocks*, tanto nos serviços clínicos, como nos SF. Além disso, acompanhei a atividade de reposição e validação dos registos inerentes a esta.

Os medicamentos hemoderivados (à exceção do plasma fresco congelado, o qual é distribuído pelo Serviço de Imunohemoterapia) são distribuídos para os serviços clínicos do CHCB e para os doentes em regime de ambulatório, atendidos nas consultas externas do CHCB. A dispensa aos doentes em regime ambulatório compreende medicamentos cujo fornecimento se encontra abrangido pela legislação ou autorizado pelo Conselho de Administração [5].

A requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados encontra-se regulamentado pelo Despacho n.º 1051/2000, de 14 de Setembro e tem que ser registados em impresso próprio para o efeito (Modelo n.º 1804, exclusivo da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S. A.). Este impresso é de formato A4, constituído por duas vias, “Via Farmácia” e

## Capítulo I

“Via Serviço”, e impressão no rosto, sendo a “Via Farmácia” autocopiativa e contendo as instruções relativas ao preenchimento, circuito e arquivo (anexo 2) [5,17].

A “Via Farmácia” é arquivada na Farmácia e a “Via Serviço” deve ser encaminhada para o SC para que as administrações do hemoderivado dispensado ao doente sejam anotadas no quadro D. A “Via Serviço”, arquivada no processo do doente, é consultada nas enfermarias pelo Farmacêutico, de forma a garantir a conformidade na administração do medicamento ao doente. Os medicamentos não administrados ao doente devem ser devolvidos aos SF, no prazo de 24 horas. Quando os hemoderivados são dispensados em regime de ambulatório, tanto a “Via Farmácia”, devidamente datada e assinada, quanto a “Via Serviço” devem ser arquivadas nos SF. A saída dos hemoderivados é também imputada no sistema informático que gera um número de consumo a ser anotado na “Via Farmácia”.

Durante o estágio tive conhecimento do enquadramento legal da dispensa, registo e cedência de hemoderivados e acompanhei o encerramento do circuito de hemoderivados, com a deslocação do Farmacêutico ao SC onde o hemoderivado foi administrado. Isto permite avaliar a conformidade da administração do medicamento ao doente, ou a sua correta devolução aos SFH quando não administrado, através dos registos efetuados no duplicado da folha de hemoderivados existente no processo clínico do doente. Este procedimento tem como finalidade a identificação rápida do doente que recebeu determinado lote aquando problemas futuros relacionados com algum dos lotes do hemoderivado, como por exemplo, a deteção de uma doença infecciosa no dador, anteriormente desconhecida. De salientar que todos os movimentos respeitantes a estes produtos devem ser efetuados num livro de requisições próprio para o efeito, sendo estas requisições devidamente preenchidas pelos Enfermeiros e assinadas pelo Diretor do Serviço ou seu substituto legal, para o qual o medicamento se destina [5].

## 4 - Produção e controlo - Farmacotecnia

Em Farmácia Hospitalar, a Farmacotecnia envolve resumidamente: a preparação e distribuição de medicamentos preparados previamente (incluindo contagem, enchimento, rotulagem de doses unitárias sólidas, de semissólidos e líquidos não estéreis); preparação/manipulação de formas farmacêuticas não estéreis; preparação de medicamentos estéreis obtidos assepticamente ou por esterilização final; preparação de soluções e diluições de desinfetantes. Toda esta atividade permite o preenchimento de lacunas terapêuticas existentes em grupos de doentes com necessidades especiais causadas pela idade, condição médica, disposição individual e fatores ambientais, em que os medicamentos manipulados constituem uma ferramenta essencial, visto que a indústria farmacêutica não resolve todos os problemas de formulação que lhes são inerentes.

Assim, cada área requer instalações, equipamento e recursos humanos diferentes. As normas e procedimentos diferem entre áreas e a sua aplicação aliada às Boas Práticas ajudam a conseguir um produto farmacêutico de qualidade [2].

#### 4.1 - Preparação de nutrição parentérica

No CHCB, a sala de preparação de nutrição parentérica (NP) é constituída por um sistema de duas portas, tendo uma antecâmara onde o manipulador se equipa e uma câmara de preparação onde é realizada a preparação propriamente dita. Tanto a antecâmara como a câmara de preparação têm pressão positiva, tendo a última uma pressão positiva maior. Desta forma, é impedida a entrada de partículas e/ou microrganismos para o interior das câmaras, evitando a contaminação das bolsas parentéricas preparadas. Para a preparação dos produtos é utilizada uma câmara de fluxo laminar horizontal, garantindo a esterilidade das preparações. Qualquer produto necessário à preparação de bolsas parentéricas é passado para a sala de preparação através de um *transfer* de porta dupla e pulverizado com álcool a 70%.

Antes do início da manipulação deve-se ligar a câmara e deixar esta estabilizar durante trinta minutos. Deve também ser feito o registo da temperatura e das pressões, verificando se está tudo em conformidade.

A NP consiste no fornecimento de nutrientes vitais nomeadamente lípidos, proteínas e hidratos de carbono, oligoelementos e vitaminas, através da via endovenosa, sempre que a nutrição entérica não é possível, ou em situações em que esta não é suficiente. A definição das necessidades energéticas diárias totais depende do estado nutricional do doente. As formulações de NP podem ser adquiridas comercialmente, sob a forma de bolsas para reconstituição, ou serem preparadas de raiz.

No CHCB a preparação da NP é feita a partir de bolsas adquiridas comercialmente, divididas em três compartimentos (lípidos, proteínas e hidratos de carbono), as quais podem ser suplementadas com vitaminas, oligoelementos e alanina-glutamina. O facto de existir uma divisibilidade entre os três constituintes garante a estabilidade necessária durante o armazenamento da bolsa, sendo que após a reconstituição a mesma só é estável durante 6 dias em refrigeração, mais 24 horas à temperatura ambiente. Para além disso, como podem ser administradas tanto por cateter central, como periférico, este tipo de produto reúne um conjunto de características próprias: esterilidade, ausência de pirogénios e de toxicidade e osmolaridade e densidade adequadas.

Durante o estágio tive a oportunidade de aditar bolsas de alimentação parentérica com a supervisão dos farmacêuticos responsáveis. Inicialmente é feita a validação da prescrição e a avaliação com base no peso, altura, índices fisiológicos e bioquímicos, e com base nas comorbilidades associadas.

## Capítulo I

Na sua preparação a maioria destas bolsas era aditivada com oligoelementos, multivitaminas e alanina-glutamina, segundo esta ordem, e após a reconstituição eram guardadas no frio e levados ao serviço pelo AO. Colaborei na impressão dos rótulos, que tal como nos citotóxicos são feitos informaticamente e onde tem o nome a quem se destina a bolsa, o peso e a altura do doente, o débito que vai ser instituído, mas também outras informações importantes como, por exemplo, se a via de administração é por cateter central ou periférico. No fim imputamos a saída das bolsas e do que aditivamos do armazém 13.

É de salientar, que periodicamente deve ser feita a limpeza da sala, com álcool 70% e com o fluxo desligado; trimestralmente deve ser substituído o pré-filtro e anualmente o filtro HEPA e avaliada a qualidade do ar da câmara com meios de cultura estéreis abertos durante cerca de 24 horas; e semanalmente é realizado o controlo microbiológico das bolsas de NP, sendo preparada uma bolsa e retiradas amostras para enviar ao laboratório de análises [5].

### 4.2 - Preparação de citotóxicos e de fármacos biológicos

Na preparação dos citotóxicos e de fármacos biológicos tem que existir uma planificação do trabalho semanal e diário para um bom funcionamento desta área, tanto para a gestão de *stocks* mais eficazes como para uma melhor gestão de risco destes produtos. Durante duas semanas estive em contacto direto com essa rotina. Acompanhei a interpretação e validação da prescrição médica pelo farmacêutico. O Farmacêutico verifica não só as doses prescritas mas também o ciclo e o dia correspondentes à preparação. Para isso consultava-se o computador e as fichas de registos do doente a fazer quimioterapia, minimizando possíveis erros e assegurando que é preparado o citotóxico correto para o doente correto nos ciclos e dias indicados. Após a confirmação por telefone pelo respetivo serviço era iniciada a preparação dos citotóxicos ou dos fármacos biológicos.

A preparação no CHCB é feita numa câmara de preparação que possui características próprias. Está integrada num sistema de duas portas com uma antecâmara e uma câmara de preparação. Na antecâmara existe pressão positiva para impedir a entrada de partículas para o seu interior e no caso da câmara de preparação a pressão existente é negativa, evitando a saída de partículas do seu interior para a antecâmara. A antecâmara possui um lavatório onde se lavam e desinfetam as mãos e é onde o farmacêutico se equipa devidamente para preparar os citotóxicos de forma segura. O equipamento é composto por roupa branca limpa, touca, máscara bico de pato, bata e luvas próprias para preparação de citotóxicos e equipamento de proteção individual. Na câmara de preparação está presente uma câmara de fluxo laminar vertical da classe IIB onde são preparados os citotóxicos protegendo o manipulador e garantindo a esterilidade do produto preparado. Todo o lixo citotóxico é descartado para as Biobox, sendo posteriormente eliminados por incineração.

Antes de se iniciar a preparação dos citotóxicos a câmara era ligada e deixada estabilizar durante trinta minutos, antes de começar a trabalhar. Após concluída a preparação dos

citotóxicos a câmara permanecia ligada durante vinte minutos para eliminar partículas que poderiam estar em circulação.

É de salientar que existem alguns cuidados especiais na identificação dos citotóxicos, nomeadamente, a correta rotulagem da medicação, onde é destacada a data e hora de preparação, rubrica do preparador, identificação de medicamento citotóxico, volume total da preparação, tempo de administração, validade, estabilidade, nome do citotóxico e do solvente, nome do doente a que se destina a medicação e via de administração.

Para garantir a máxima segurança e condições de higiene, deve ser feita a limpeza das salas limpas diariamente (com álcool a 70%) e existe registo das temperaturas e das pressões das salas das camaras. Recomenda-se a substituição dos pré-filtros trimestralmente e do filtro HEPA anualmente. A periodicidade de substituição dos filtros depende da contaminação e frequência de trabalho.

Assim sendo, durante as duas semanas acompanhei e integrei a rotina do serviço auxiliiei na validação da prescrição, observei e auxiliiei a execução da reconstituição e diluição dos citotóxicos; colaborei na preparação da pré-medicação que poderá acompanhar o citotóxico, colaborei na impressão dos rótulos, participei no registo do tempo de espera entre a confirmação da prescrição médica e a sua entrega aos serviços, para o sistema de controlo de qualidade e participei na imputação dos produtos utilizados para a preparação dos citotóxicos do armazém 13. Foi-me também explicado o procedimento em caso de derrame ou extravasão de um citotóxico, em primeiro lugar, deve-se isolar a área contaminada. De seguida o responsável pela limpeza da área deve equipar-se convenientemente com o vestuário descartável. A limpeza deve ser feita em movimentos circulares da periferia para o centro. No caso de o produto a ser limpo ser um pó, deve-se humedecer as compressas usadas na limpeza ou resguardo. Posteriormente, a área deve ser lavada em primeiro lugar com água, depois com detergente e no final outra vez com água. No final, o lixo vai para um saco vermelho identificado como lixo de produtos citotóxicos. Todo o material utilizado no processo de limpeza em caso de derrame de citotóxicos está organizado e guardado num *kit* próprio. [5]

### **4.3 - Preparações de Formas Farmacêuticas não Estéreis**

Outra atividade do setor de farmacotecnia é a preparação de fórmulas não estéreis. Foi-me explicado que para a dispensa de um manipulado é sempre preciso uma prescrição médica, um pedido de um serviço, ou requisição por parte de outro setor dos SF.

Existe nos SF um espaço específico, o Laboratório de Farmacotecnia, para a preparação de manipulados e estes podem ser feitos pelo farmacêutico ou por um TDT.

Antes do início da preparação do manipulado, é o farmacêutico que valida a prescrição médica. Os manipulados preparados na sequência de prescrições médicas, podem ser calendarizáveis ou urgentes. No primeiro caso, é feito o pedido pelo setor do ambulatório e o

## Capítulo I

sector de farmacotecnia prepara e entrega o manipulado numa data específica. No caso de o manipulado ser urgente, a preparação é iniciada tendo como base a requisição informática efetuada pelo setor do ambulatório, de acordo com a prescrição médica.

Quando os manipulados são preparados para satisfazer um pedido de um serviço do hospital, a requisição é feita informaticamente pelo serviço requisitante. Os manipulados que servirão para repor os *stocks* dos serviços, são preparados e enviados no próprio dia se o pedido for enviado até às 14 horas. Caso o pedido seja feito depois das 14 horas o manipulado será feito e entregue no dia útil seguinte. Contudo, se o pedido for urgente, o manipulado será fornecido no próprio dia.

Antes da preparação, o manipulador deve verificar se as condições da área de trabalho são adequadas, se as matérias-primas estão todas disponíveis e em perfeitas condições para serem utilizadas e se a documentação necessária à preparação está disponível. Depois segue uma ficha de preparação constituída por vários parâmetros, tais como, data de preparação, nome do manipulado com indicação da concentração, quantidade preparada, lote, fórmula e todas as matérias-primas a utilizar com as respetivas quantidades, material e equipamento, técnica de preparação, material de embalagem, modelo de rótulo, prazos de utilização e condições de conservação e bibliografia.

É o farmacêutico o responsável pela validação de alguns passos ao longo e no final da preparação do manipulado. Deste modo, é indispensável a validação da identificação das matérias-primas e excipientes utilizados e respetivas quantidades, cálculos, ensaios de verificação (características organoléticas) e a validação final da preparação.

Na rotulagem deve constar algumas informações que garantem a correta utilização do manipulado, isto é, identificação dos SF e respetivo contacto, forma farmacêutica, DCI, dosagem, composição, quantidade, via de administração, posologia, data de preparação, prazo de validade atribuído, condições de conservação, lote e identificação do doente. É feita a distinção entre preparados de uso interno e uso externo com etiquetas no rótulo [5].

Durante as duas semanas neste setor, acompanhei o registo da validação, a saída para os serviços e contactei com a sinalética de segurança adotada para a sua rotulagem.

### 4.4 - Reembalagem de medicamentos

A área de farmacotecnia é também responsável pela reembalagem de medicamentos orais sólidos (comprimidos e cápsulas) que irá ser distribuída em DDDU e em regime ambulatório aos doentes. Estes medicamentos devem ser corretamente embalados e rotulados para garantir a conservação e identificação dos mesmos. Parâmetros como a estanquicidade, proteção mecânica, proteção da luz e do ar devem ser tidos em conta de modo a conseguir a melhor conservação possível dos fármacos.

Para que o processo de reembalagem seja mais rápido e eficiente é utilizado um sistema automático, o FDS. Neste equipamento, normalmente, são apenas reembalados comprimidos inteiros e cápsulas. O fracionamento das formas orais sólidas só é feito se as características dos mesmos não são alteradas, nomeadamente, características farmacocinéticas. Para formas orais fotossensíveis, metades, terços e quartos de comprimidos, cápsulas e comprimidos de citotóxicos é utilizada uma máquina semiautomática de reembalagem. Contudo, medicamentos termolábeis não são reembalados nem na FDS, nem na máquina semiautomática de reembalagem.

Existem certos cuidados a ter aquando da utilização das máquinas de reembalagem. No caso da máquina semiautomática, esta deve ser limpa antes e depois da reembalagem. É importante garantir que no momento da reembalagem está presente na bancada apenas o medicamento destinado a ser reembalado evitando erros e contaminações cruzadas. A integridade do medicamento deve também ser verificada antes de se iniciar o processo de reembalagem. O registo da substância ativa e dos lotes dos medicamentos deve ser feito, arquivando nos SF toda a documentação. No caso do FDS, este precisa de ser previamente carregado com os comprimidos ou cápsulas antes de começar a trabalhar. Quando o FDS deteta uma cassette vazia pede para se efetuar o carregamento da mesma. Cada cassette está calibrada para um determinado medicamento, dosagem e laboratório específico. As Boas Práticas e condições de higiene devem ser, naturalmente, respeitadas e o profissional responsável pelo processo de reembalagem, deve cumprir as regras de higiene e limpeza, utilizando máscara, touca e luvas. A sala para a reembalagem de medicamentos nos SF tem porta e janelas que devem permanecer fechadas, minimizando possíveis contaminações.

Antes da libertação de um lote reembalado, é necessário ser feita a validação pelo farmacêutico, garantindo a qualidade do produto final. A validação inclui a avaliação da integridade das mangas de medicamento reembaladas e verificação dos elementos que constam no rótulo. As não conformidades são registadas com o intuito de controlar e monitorizar os critérios de qualidade necessários [5].

Durante o período de estágio explicaram-me todo este procedimento e tive oportunidade de colaborar na validação diária efetuada pelo farmacêutico e a monitoração das não conformidades para o sistema de controlo de qualidade.

## **5- Informação e Atividades de Farmácia Clínica**

A Farmácia Clínica é uma área da Farmácia que diz respeito à ciência e prática do uso racional do medicamento, onde o farmacêutico tem de fazer parte de uma equipa multidisciplinar, acompanhando diretamente o doente nos serviços e prestando apoio contínuo aos médicos e enfermeiros, com o intuito de melhorar a eficiência da terapêutica [2].

## Capítulo I

Desta forma, no CHCB, as atividades de Farmácia Clínica, e às quais pude contatar e acompanhar, incluem o incentivo à utilização do Guia Farmacoterapêutico próprio do hospital, o controlo do tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito, a integração em visitas clínicas e reuniões clínicas, a monitorização de medicamentos e níveis séricos de fármacos, a colaboração na elaboração de *guidelines* e protocolos e fornecimentos de informação de medicamentos aos profissionais de saúde, pela intranet, telefone ou mesmo pessoalmente, e a doentes sob a forma verbal, de folhetos informativos e pictogramas.

### 6 - Farmacovigilância

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992 e é o INFARMED a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do mesmo. Este SNF é regulamentado pelo DL n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Todos os profissionais de saúde, incluindo o Farmacêutico contribuem para a deteção de quaisquer reações adversas a medicamentos (RAM) que possam surgir da sua utilização. O Farmacêutico deve participar em programas de monitorização e colaborar com o SNF, em articulação com os médicos prescritores, na deteção destas reações e na sua notificação para o Centro Nacional de Farmacovigilância do INFARMED. Devem ser notificadas todas as suspeitas de reações adversas graves, mesmo as já descritas, todas as suspeitas de reações adversas não descritas (desconhecidas até à data), mesmo que não sejam graves, e todas as suspeitas de aumento de frequência de RAM (graves e não graves) [2, 9, 18].

Embora durante as 7 semanas de estágio não assistido a nenhuma notificação de RAM tomei conhecimento dos impressos para a sua notificação.

### 7 - Ensaios Clínicos

No CHCB, os EC são dirigidos por dois farmacêuticos a tempo parcial e que tem como funções participação em reuniões de organização do ensaio clínico, organização de documentação necessária exigida por lei, definição de procedimentos internos, registo da gestão dos medicamentos experimentais e as condições de armazenamento. [2, 4]

O SF têm uma sala própria, onde é feito o atendimento dos participantes dos EC, onde se encontra um sistema informático e armários fechados e de acesso restrito onde está guardada toda a medicação. As condições de armazenamento dos medicamentos experimentais são controladas e mantidas segundo o que foi determinado, através de termohigrómetros presentes nos referidos armários.

O circuito dos EC nos SF deve ser realizado com base em toda a documentação necessária fornecida pelo promotor do ensaio. Para cada ensaio no CHCB existe um arquivo informático de toda a documentação necessária, onde são também mantidos registos de dispensa do

medicamento experimental, inventário, devolução ou inutilização com datas, quantidade, número de lote e prazo de validade.

A dispensa da medicação experimental é uma atividade determinante no EC. O farmacêutico tem que prestar informação correta e adequada, de forma a garantir a adesão à terapêutica, a segurança do participante e o cumprimento de todo o protocolo. Com base na medicação devolvida pelo participante o farmacêutico desenvolve a avaliação da *compliance* e procede ao respetivo registo. Aquando o término do EC toda a documentação final deve ser arquivada durante um período de 15 anos [2, 5].

## 8 - Farmacocinética Clínica: monitorização na prática clínica

Na Farmácia Hospitalar a Farmacocinética Clínica tem como objetivo primordial uma administração correta de fármacos que possuem uma margem terapêutica estreita ou alguma variabilidade associada ao seu comportamento cinético, resultante da medição dos seus níveis séricos, o que se traduz num controlo terapêutico individualizado [2].

No CHCB é realizada a monitorização de fármacos como a vancomicina e aminoglicosídeos. Durante o estágio pude acompanhar a monitorização sérica da vancomicina. Inicialmente foi pedido a monitorização sérica do fármaco pelo médico, através do preenchimento de um impresso próprio, também me foi explicado que poderá ser proposto pelo Farmacêutico. O doseamento do fármaco em questão é realizado pelo laboratório de análises, sendo a interpretação dos resultados da competência dos SF. Deste modo, a avaliação dos resultados foi feita tendo em conta os valores séricos do fármaco, a creatinina e a ureia, e com a ajuda de um programa informático (*Abbottbase PK System*). Este programa calculou os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente e iria propor um novo regime posológico, se necessário. Posteriormente, os dados foram registados no impresso determinado para o efeito que foi enviado para o médico, ficando uma cópia nos SF [5].

## 9 - Acompanhamento da visita médica

No CHCB, o Farmacêutico é integrado em equipas multidisciplinares, constituídas por Médicos, Enfermeiros, Assistentes Sociais, Nutricionistas, Psicólogos e Terapeutas da Fala. Desta forma, o Farmacêutico, de uma forma periódica, tem a oportunidade de acompanhar a visita a um determinado conjunto de doentes, em que é feita a avaliação de cada doente, de acordo com o seu historial clínico. Assim, o Farmacêutico pode emitir a sua opinião acerca da terapêutica instituída ao doente (posologia, forma farmacêutica e via de administração), colaborar na prevenção e deteção de efeitos secundários, interações farmacológicas, estados de desnutrição ou de carências nutricionais, vigilância do cumprimento de protocolos terapêuticos instituídos ou na deteção da necessidade da sua implementação, permitindo uma contribuição mais eficaz do Farmacêutico na racionalização da terapêutica e a melhoria da qualidade dos cuidados prestados.

## Capítulo I

No período de estágio acompanhei o Farmacêutico nas visitas médicas ao SC de Gastroenterologia, Cirurgia I e II e participei na reunião multidisciplinar no SC de UAVC, o que permitiu contactar com o papel do Farmacêutico.

### 10 - Informação e Documentação

O Farmacêutico Hospitalar, como profissional de saúde, deve ter uma formação contínua que lhe permita uma atualização constante dos conhecimentos. Neste âmbito tive a possibilidade de participar em ações de formação, assisti a sessões clínicas realizadas no CHCB, a discussões de casos clínicos do serviço, foi-me apresentado o plano de prevenção e emergência do SF e como proceder no caso de derramamento de citotóxicos.

Além destas formações, atualizei alguns folhetos informativos que são dispensados no ambulatório, e também atualizei o Guia Terapêutico do CHCB consoante os novos preços que eram praticados no mercado.

### 11- Comissões Técnicas

Através do Decreto Regulamentar n.º3/88, de 22 de Janeiro foi obrigatório a existência de comissões técnicas, que são órgãos consultivos e têm o propósito de implementar regras e normas de procedimento. As comissões contribuem, deste modo, para uma melhoria dos cuidados de saúde prestados pelos serviços hospitalares, garantindo a disciplina e racionalização da terapia medicamentosa e salvaguardando a saúde pública [19].

Atualmente, no CHCB, o Farmacêutico é um membro ativo na CFT, Comissão de Ética para a Saúde (CES) e Comissão Transfusional. Na Comissão de Controlo da Infecção (CCI) o Farmacêutico tem apenas um papel consultivo. A CFT, a CES e a CCI são comissões técnicas de carácter obrigatório, enquanto a Comissão Transfusional tem um carácter facultativo [5].

Embora durante o período de estágio não tenha participado em nenhuma reunião de comissão, tomei conhecimento do enquadramento legal das comissões de carácter obrigatório e das suas constituições e funções.

### 12 - Gestão de risco

Com a finalidade de diminuir os erros no circuito do medicamento, os SF do CHCB apresentam uma sinalética integrada na metodologia de armazenamento. Por exemplo, para o mesmo medicamento disponível em dosagens diferentes e armazenado na mesma gaveta, utilizam-se cores indicativas de dosagem: vermelho (dosagem mais alta), amarelo (dosagem intermédia) e verde (dosagem mais baixa). Por sua vez, os medicamentos definidos como potencialmente perigosos e de elevado risco para o doente são sinalizados com o sinal de perigo. Os medicamentos com embalagens idênticas quando armazenados na mesma gaveta, ou lado a lado na prateleira são sinalizados com o sinal rodoviário “STOP”. Também nos fármacos com

nomes idênticos (*look-alike, sound-alike*) a porção do nome que difere é enfatizada em letras maiúsculas [5].

A Automatização/Informatização do serviço e a garantia de qualidade do serviço prestado são aspetos fundamentais para manter os níveis de qualidade e exigência, reduzir a possibilidade de erros de medicação, garantir maior qualidade, rentabilizar melhor os recursos humanos e melhorar a eficácia. Assim destaca-se o KARDEX (sistema de fornecimento semi-automático de medicamentos em doses individuais), o Pyxis™, o Consis (dispensador robotizado para dispensa de medicamentos em Ambulatório), leitores óticos, FDS (sistema automatizado de embalagem de formas orais sólidas) e o Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM).

A prescrição médica eletrónica encontra-se largamente implementada no centro hospitalar, facilitando a comunicação direta entre Médicos, Enfermeiros e Farmacêuticos e contribuindo para a prevenção de erros de medicação e melhoria dos processos de assistência. [3]

### **13 - Controlo da Qualidade**

Nos dias de hoje, o cumprimento de critérios de qualidade é um fator de distinção entre as instituições e os SF do CHCB encontra-se certificado pela norma NP EN ISSO 9001:2008 e acreditado pela *Joint Comission*, segundo as normas da 4ª Edição. Deste modo, com a preocupação crescente dos profissionais de saúde na redução de erros, no SF do CHCB registam-se diariamente e nas diferentes áreas as não conformidades pré-definidas, o que permite monitorizar, avaliar a produção, qualidade, gestão, direcionado o foco para resultados específicos [3].

### **14 - Conclusão**

O estágio em Farmácia Hospitalar permitiu desenvolver e adquirir competências técnico-científicas, pude comprovar que o Farmacêutico Hospitalar é determinante na estrutura assistencial ao doente e na própria gestão hospitalar. Desta forma, foi-me transmitida a ambição de ser o centro da eficiência na utilização do medicamento no circuito hospitalar, procurando dar uma resposta adequada e humanizada aos doentes, assumindo responsabilidades, ao mesmo tempo que se promove a sustentabilidade do sistema de saúde.

### **15 - Bibliografia**

1. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED.
2. *Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, 1999.
3. *Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.* Disponível em:

## Capítulo I

- <http://www.chcbeira.pt/index.php/areas-e-unidades/servicos-clinicos/farmacia>.  
Acedido a 03 de novembro de 2012.
4. *Manual da Farmácia Hospitalar*, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde, março 2005.
  5. *Procedimentos Internos e Operativos*. Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.
  6. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. INFARMED. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/formulario/frames.php?fich=prefacio>. Acedido a 03 de novembro de 2012.
  7. Oliveira Costa, G.G., *Estimativa bootstrap para o enviesamento, erro padrão e intervalo de confiança do coeficiente de elasticidade da curva de Pareto*. GEPROS. Gestão da Produção, Operações e Sistemas, ISSN 1984-2430, 2012(1): p. 67
  8. Decreto-Lei n.º 197/99. Diário da República. I Série-A. N.º 32 de 8 de junho de 1999.
  9. Decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
  10. Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
  11. Deliberação n.º 56/CD/2008, de 21 de fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
  12. Pyxis™. Disponível em: <http://web.presby.edu/~phmeeker/classes/pc/csc201/final/projects/jennifer%20murphy%20term%20project/Other.html>. Acedido a 28 de outubro de 2012.
  13. FDS. Disponível em: [http://www.yuyamarx.com/news/PressNews\\_Archive.asp](http://www.yuyamarx.com/news/PressNews_Archive.asp). Acedido a 28 de outubro de 2012.
  14. KARDEX. Disponível em: [http://www.exclusivasiglesias.com/pt/product/kardex/copia\\_copia\\_kardex-pharma-1013/118/766#third](http://www.exclusivasiglesias.com/pt/product/kardex/copia_copia_kardex-pharma-1013/118/766#third). Acedido a 28 de outubro de 2012.
  15. Despacho n.º 18419/2010, de 2 de dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
  16. Despacho n.º 1845/2011. Diário da República. 2ª Série. Nº17 de 25 de janeiro de 2011.
  17. Despacho n.º 1051/2000 de 14 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
  18. Farmacovigilância. INFARMED: Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/pag e/portal/INFARMED/PERGUNTAS\\_FREQUENTES/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/MUH \\_FARMACOVIGILANCIA](http://www.infarmed.pt/portal/pag e/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH _FARMACOVIGILANCIA). Acedido a 03 de novembro de 2012
  19. Decreto regulamentar n.º3/88, de 22 de janeiro. Diário da República. I Série. N.º 18 de 22 de janeiro de 1988.

## Capítulo II - Farmácia Comunitária

### 1 - Introdução

O estágio curricular na Farmácia Comunitária (FC) foi realizado na Farmácia S. Cosme, na Covilhã. A FC é referida como sendo uma das portas de entrada no Sistema de Saúde, uma vez que é de fácil acessibilidade a toda a população. Caracteriza-se por ser um espaço que presta cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, tentando servir a comunidade sempre com a maior qualidade [1].

Este relatório visa descrever os conhecimentos práticos e teóricos adquiridos, durante o estágio na FC, através da caracterização, quer da Farmácia, quer das funções que o Farmacêutico desempenha enquanto especialista do medicamento e, como Técnico Superior de Saúde direcionado para servir toda a comunidade. Na sua elaboração tive como suporte toda a legislação em vigor e o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) para a FC do Conselho Nacional da Qualidade, da Ordem dos Farmacêuticos.

### 2 - Organização da Farmácia

Na FC realizam-se várias atividades, como dispensa de medicamentos, produtos, seguimento farmacoterapêutico, determinação de parâmetros biológicos, entre outras, sempre dirigidas para o utente. Assim sendo, para que os profissionais de saúde possam realizar as suas atividades e os utentes, incluindo crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência encontrem na farmácia um local profissional, acessível a todos, são necessárias instalações, equipamentos e fontes de informação adequados, ou seja, a farmácia tem que possuir uma estrutura adequada para o cumprimento das suas funções [1].

#### 2.1 - Localização da Farmácia e horário de funcionamento

A Farmácia S. Cosme encontra-se localizada na Alameda da Europa, Lote 15 Fração D e E, 6200 - 546 Covilhã, freguesia de Santa Maria, distrito de Castelo Branco. Esta farmácia já teve outras instalações numa zona mais antiga da cidade, contudo, objetivando uma melhor funcionalidade e qualidade do serviço prestado, adquiriu novas instalações numa zona nobre da Covilhã, onde além de possuir melhores condições logísticas, dispõe de uma estrutura mais atrativa e acessível aos utentes.

A Farmácia S. Cosme encontra-se aberta ao público de segunda a sexta-feira das 9 horas às 19h30 sem interrupção para o almoço. Ao sábado está aberta das 9 horas às 13 horas, cumprindo desta forma o período de funcionamento semanal mínimo das farmácias comunitárias, exposto no Artigo 2º da Portaria n.º 31-A/2011, de 11 de Janeiro de 2011 [2]. Sendo a Farmácia S. Cosme uma das oito farmácias da cidade da Covilhã, realiza serviços em

## Capítulo II

regime de rotatividade, a qual é elaborada pela Administração Regional de Saúde (ARS) e, nestas ocasiões encontra-se aberta ininterruptamente durante 24 horas, funcionando desde as 9 horas da manhã do dia de serviço até as 9 horas da manhã do dia seguinte.

### 2.2 - Recursos Humanos

Os Recursos Humanos são a chave para a boa organização e funcionamento de qualquer empresa, e neste contexto, a Farmácia S. Cosme possui um Diretor Técnico, uma Farmacêutica Substituta, duas Farmacêuticas e dois Ajudantes Técnicos de Farmácia. Também tem uma auxiliar de limpeza que, embora não se dedique ao atendimento ao utente, é importante ao bom funcionamento da farmácia e à disponibilização de boas condições de higiene.

Todos os funcionários estão devidamente identificados, mediante o uso de um cartão identificativo, contendo a foto, o nome e título profissional, incluindo os estagiários, cumprindo o Artigo 32º do Decreto-Lei (DL) n.º 171/2012, de 1 de agosto [3]. Todos os profissionais mantêm uma excelente relação, cultivando um espírito de solidariedade, lealdade e auxílio mútuo, respondendo às necessidades dos utentes e contribuindo para a boa integração e acolhimento de qualquer estagiário.

O Diretor Técnico, detentor de um vasto conhecimento técnico-científico, desempenha adequadamente todas as funções que lhe competem na sua plenitude, com o profissionalismo e consciência que é requerido para o exercício da atividade. Segundo a Legislação em vigor, artigo 21º do DL n.º 171/2012, de 1 de Agosto, compete ao Diretor Técnico:

- *“Assumir toda a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;*
- *Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;*
- *Promover o seu uso racional do medicamento;*
- *Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;*
- *Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;*
- *Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;*
- *Assegurar que a farmácia dispõe de aprovisionamento suficiente de medicamentos;*
- *Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;*
- *Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;*
- *Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres (...) na legislação reguladora da atividade farmacêutica” [3].*

Dado que são várias as tarefas a desempenhar, pode delegar nos seus colaboradores determinadas funções de acordo com o grau de habilitação dos mesmos, sob a sua direção e responsabilidade. É de salientar que sempre que o Diretor Técnico estiver ausente, é a Farmacêutico Substituta que assume as suas responsabilidades [3].

Na Farmácia S. Cosme todas as atividades exclusivas dos farmacêuticos e Técnicos estão claramente definidas, tais como:

- Prestar aconselhamento sobre o uso racional e seguro dos medicamentos, assegurando que na dispensa, o doente recebe informação correta sobre a sua utilização e que esta é feita em cumprimento da prescrição médica;
- No caso em que não haja uma prescrição médica deve aplicar os seus conhecimentos, permitindo que melhor se satisfaçam as relações benefício/risco e benefício/custo para o utente;
- Efetuar encomendas e fazer a sua receção;
- Medir parâmetros fisiológicos e bioquímicos (realizadas apenas por farmacêuticos);
- Contato com outros profissionais de Saúde e Centros de Informação do medicamento;
- Controlo de psicotrópicos e estupefacientes;
- Realizar seguimento farmacoterapêutico de utentes;
- Registar parâmetros como a temperatura e humidade relativa das diferentes secções da farmácia;
- Participar em ações de formação com vista a reforçar as suas competências, aprofundando e adequando continuamente o conhecimento às diversas áreas com impacto direto na atividade da farmácia;
- Gestão de reclamações [1, 4].

Os Ajudantes Técnicos têm também um papel bastante relevante numa FC. Na Farmácia S. Cosme além do atendimento direto ao público, o técnico faz a receção de encomendas, verifica prazos de validade e o que existe em *stock*, entre outras funções, sempre sob supervisão do Diretor Técnico.

Importa referir que, os colaboradores 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 [3].

### **2.3 - Organização do espaço físico da Farmácia S. Cosme**

#### **2.3.1 - Espaço exterior**

A organização do aspeto exterior da Farmácia S. Cosme, está de acordo com as BPF, uma vez que possui os seguintes elementos exteriores:

- Letreiro com a inscrição “Farmácia S. Cosme”, tanto na rua principal, como nas traseiras do prédio;

## Capítulo II

- A cruz verde luminosa, colocada perpendicularmente à sua fachada e que se encontra acesa no horário de funcionamento e onde são disponibilizadas informações como a temperatura, data, hora e alguns serviços prestados pela farmácia;
- Uma placa ao lado da porta principal com a identificação da Farmácia, propriedade e Direção Técnica da Farmácia;
- Na porta da Farmácia o horário de funcionamento e a lista semanal das farmácias de serviço na cidade da Covilhã;
- A designação da Farmácia de serviço na cidade da Covilhã, com a respetiva localização e contato;
- Um postigo de atendimento, para a segurança dos profissionais e medicamentos durante o serviço noturno;
- Uma faixa de identificação das Farmácias Portuguesas da Associação Nacional de Farmácias (ANF), uma vez que a Farmácia S. Cosme faz parte deste programa;
- A fachada da farmácia encontra-se limpa e com excelentes condições de conservação, onde as montras, ao nível da rua, são elaboradas para a divulgação de vários produtos de cosmética, puericultura, parafarmácia, sendo importante a sua atratividade e renovação de acordo com a sazonalidade.
- Possui uma máquina de preservativos, junto à porta principal, o que permite ao utente adquirir preservativos 24 horas por dia.

Assim sendo, todo o espaço exterior transmite ao utente a imagem de uma farmácia moderna e atrativa, com um elevado nível de profissionalismo, sendo facilmente visível e identificável.

### 2.3.2 - Espaço interior

À semelhança do espaço exterior, também o espaço interior da Farmácia S. Cosme transmite profissionalismo, pelas condições reúne, isto é, tranquilidade, iluminação e ventilação adequada, limpeza e higiene, permitindo boas condições de trabalho e excelentes condições de atendimento aos utentes, proporcionando um serviço diferenciado e de boa qualidade.

As áreas funcionais das farmácias comunitárias estão regulamentadas no DL n.º 171/2012, de 1 de agosto, sendo a sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado, áreas obrigatórias em todas as farmácias [5].

A área de atendimento ao público é a zona onde o utente tem o primeiro contacto com o farmacêutico, onde este o esclarece e apoia; onde se dispensam os produtos. Nesta área bastante ampla e logisticamente adequada podemos encontrar:

- Uma placa com a identificação do nome da farmácia e do Diretor técnico (completo e sem abreviaturas);
- A informação que existe livro de reclamações;

- A proibição de fumar está visivelmente expressa na sala de atendimento ao público;
- Máquina para retirar senhas para o atendimento;
- Televisores, com o número da senha e no canal *Farmácia TV*;
- Balança para a determinação do peso corporal, altura e índice corporal e medidor de tensão arterial;
- Sofás para os utentes e/ou acompanhantes para que possam repousar ou esperar;
- Uma área para as crianças brincarem, onde tem jogos interativos, pinturas, televisão com desenhos animados;
- Cinco postos de atendimento individual, permitindo um atendimento mais individualizado e personalizado, estando cada balcão equipado com um terminal informático, impressora, leitor ótico de código de barras, um terminal de multibanco.
- Estantes e expositores para a divulgação de Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e diversos produtos, tais como: produtos homeopáticos, calçado ortopédico, produtos de cosmética e higiene corporal, entre outros.
- Atras dos postos de atendimento estão gavetas que contém medicamentos e diversos produtos;
- O contentor da *ValorMed*<sup>®</sup> visível e acessível ao utente;

Em termos de gabinetes de atendimento personalizado, na Farmácia S. Cosme existem, sendo que num deles são realizadas as determinações dos parâmetros biológicos, outro destina-se à prestação de outros serviços por parte de profissionais externos à farmácia, à administração de vacinas não constantes do Plano Nacional de Vacinação, e ainda à administração de outros medicamentos injetáveis.

Em relação ao armazém serve de arrumação a diversos produtos/medicamentos e encontra-se numa zona interior, sendo de acesso restrito ao público. É constituída por:

- Estantes deslizantes, onde se encontram, por exemplo, xaropes, pós, loções, pomadas de grande volume;
- Gavetas deslizantes onde se encontram comprimidos, supositórios, pomadas de pequeno volume, pomadas oftálmicas, colírios, medicamentos de uso veterinário, granulados;
- Frigorífico para medicamentos que precisem de ser guardados a uma temperatura entre 2°C-8°C, como por exemplo, insulinas.

Nesta área todos os produtos estão dispostos por ordem alfabética e arrumados de forma "*First expired, first out*". Na Farmácia S. Cosme existe ainda um andar superior, que se destina ao armazenamento de medicamentos e produtos que se encontram em excesso para posterior reposição.

Importa referir que, nesta farmácia, a área de receção de encomendas não se encontra separada por uma barreira física do armazém, pelo que esta área, encontra-se equipada com

## Capítulo II

uma secretária, computador, leitor ótico, impressora, fotocopiadora, material de escritório, arquivo das guias de remesso, etc.

Relativamente ao laboratório, é o local onde ocorre a preparação de manipulados, sendo constituído por uma bancada com superfície lisa, um lavatório, armários e está equipado com todo o material, matérias-primas, equipamentos, documentação científica necessários à preparação dos mesmos.

A Farmácia S. Cosme dispõe ainda de duas instalações sanitárias, sendo que uma delas se encontra na zona de atendimento aos utentes, e está adequadamente adaptada a indivíduos portadores de deficiência e a outra encontra-se na zona interior à farmácia, direcionada para os seus colaboradores.

É de salientar que nas Farmácias existem ainda outros espaços de cariz obrigatório, nomeadamente: Gabinete da Direção Técnica, zona de recolhimento ou quarto.

Na Farmácia S. Cosme existe o Gabinete de Direção Técnica que é local privilegiado para o trabalho administrativo, reuniões com delegados de informação médica, arquivo e biblioteca. A zona de recolhimento encontra-se integrada num dos gabinetes de atendimento personalizado. Existe também uma zona de vestiário, onde os colaboradores têm cacifos destinados ao arrumo dos seus pertences.

### 2.4 - Equipamentos gerais e específicos da Farmácia

Os equipamentos gerais da FC são aqueles que apesar de necessários no decorrer da atividade da farmácia, não são essenciais para a prática da atividade farmacêutica, nomeadamente: ar condicionado, computadores, internet, telefone, fotocopiadora, fax, cadeiras, balcões, entre outros.

Por sua vez, os equipamentos específicos, como o próprio nome diz, são relativos às atividades específicas de uma farmácia nomeadamente: balanças, material de laboratório, farmacopeias, formulários, documentos oficiais de acordo com a legislação em vigor, frigoríficos, termohigrómetro, entre outros. Estes equipamentos têm a particularidade de serem alvo de manutenção e de validação periódica [1].

### 2.5 - Equipamento informático

Na farmácia S. Cosme o *software* implementado é o *Sifarma 2000*, desenvolvido pela *Glintt*, e durante o meu período de estágio contactei e trabalhei com ele. Este sistema operativo permite a realização de várias tarefas, tanto a gestão de *stock*, como a elaboração, receção de encomendas, controlo do armazenamento e dos prazos de validade, dispensa de medicamentos, faturação e emissão de lotes de receitas segundo o plano de comparticipação. O *software* permite também o acesso ao histórico de vendas de um produto facilitando a

análise do farmacêutico no momento da elaboração de uma encomenda, permite a consulta de todos os medicamentos disponíveis e o seu preço, a realização de encomendas instantâneas, e o acesso a informações pertinentes relativas a um medicamento, tais como, indicações terapêuticas, posologia, grupo homogêneo, interações medicamentosas, reações adversas, entre outras.

Este *software também* permite o acesso à ficha do utente, podendo ser consultado o seu histórico permitindo deste modo o seguimento farmacoterapêutico através de fichas próprias para o efeito, sendo no entanto necessário o consentimento do utente.

A Farmácia S. Cosme dispõe ainda de um sistema de vídeo-vigilância com gravação de imagem.

### 3 - Informação e documentação científica

A informação e documentação acerca de legislação, procedimentos de boas práticas em farmácia comunitária e medicamentos são fundamentais. A biblioteca de uma farmácia comunitária deve ter em seu poder fontes de informação continuamente atualizadas e organizadas, podendo ser fontes bibliográficas convencionais ou eletrónicas [1].

Segundo o DL n.º 171/2012, de 1 de Agosto, os documentos que a FC deve dispor obrigatoriamente são a Farmacopeia Portuguesa VIII e seus suplementos, em edição de papel, em formato eletrónico ou *online*, a partir de sítio da Internet reconhecido pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P (INFARMED); e o Prontuário Terapêutico 10 [3].

Segundo a BPF, as fontes consideradas de acesso obrigatório no momento de cedência do medicamento, para que na eventualidade de surgirem dúvidas o farmacêutico tenha em seu poder informação facilmente disponível para elucidar o utente são: o Prontuário Terapêutico e o resumo das características dos medicamentos (RCM) [1].

Além destes documentos, na Farmácia S. Cosme estão disponíveis outras fontes não obrigatórias, como por exemplo: Índice Nacional Terapêutico, Guia Nacional de Medicamentos, Simpósio Terapêutico, Formulário Galénico Português, revista periódica da Ordem dos Farmacêuticos, Boletim Terapêutico do INFARMED, entre outros.

É de salientar que existem centros de documentação e informação que permitem obter informação atualizada, avaliada e independente, sobre os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos. Em Portugal, destacam-se:

- O Centro de Informação de Medicamentos (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos;
- O Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME) da ANF;
- O Centro de Documentação Técnica e Científica (CDTC) do INFARMED;
- O Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde (CIMI), entre outros.

## Capítulo II

O *software* utilizado, na Farmácia S. Cosme, o *Sifarma 2000*, é também uma fonte de informação atualizada em tempo real, bastante rápida e de fácil acesso, que utilizei várias vezes durante o meu estágio. Este programa além das inúmeras funcionalidades que dispõe, e já anteriormente referidas permite também consultar a posologia, efeitos secundários, contraindicações, interações, composição de um medicamento, entre outras funcionalidades.

Além disso, pode ainda ter-se acesso à informação sobre dispositivos médicos e nos respetivos fornecedores, formas de utilização e finalidades, e a possibilidade de se fazer um pesquisa na internet, em sites credíveis, tais como: [www.ordemfarmaceuticos.pt](http://www.ordemfarmaceuticos.pt), [www.anf.pt](http://www.anf.pt), [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt) ou em artigos científicos.

É fulcral que o farmacêutico mantenha atualizadas as suas capacidades técnico e científicas, de modo a melhorar e aperfeiçoar continuamente a sua atividade, para que possa desempenhar conscientemente as suas obrigações profissionais perante a sociedade, uma vez que existe uma constante evolução nas ciências farmacêuticas [4].

### 4 - Aprovisionamento e armazenamento

Na FC uma boa gestão é fundamental para o bom funcionamento desta, e a determinação de um *stock* mínimo e máximo dos produtos é importante para que a farmácia tenha em seu poder os produtos necessários e em quantidade suficiente.

O *Sifarma 2000*, permite fixar um *stock* mínimo e máximo de um produto, podendo este ser alterado, mediante uma análise prévia de diversos parâmetros, tais como, a sua rotação, saída média mensal, sazonalidade, condições de pagamento aos fornecedores, o capital disponível, o preço, o destaque publicitário dado a determinados produtos, os hábitos de prescrição dos clínicos da região e o enquadramento geográfico e demográfico da farmácia.

#### 4.1 - Encomenda

Segundo a legislação, a aquisição de medicamentos pode ser feita ao distribuidor grossista ou então diretamente ao fabricante [5].

A seleção do fornecedor é de extrema importância de modo a proporcionar boas condições comerciais, tais como, oferta das melhores condições de encomenda, entrega, pagamento e facilidade na devolução de Produtos. A farmácia S. Cosme tem três fornecedores principais nomeadamente: a *Plural*, armazém da Covilhã e Coimbra, a *Alliance-HeathCare* e *UDIFAR*. Estes fornecedores têm entregas diárias previstas, estando estipulados horários para a sua realização e entrega das encomendas.

Mais uma das funcionalidades do programa, *Sifarma 2000*, é gerar automaticamente uma lista de produtos que atingiu o *stock* mínimo. Nesta lista a quantidade de produtos que é necessário encomendar para atingir o *stock* máximo estabelecido é também dada. Tendo acesso a esta informação, é o farmacêutico que elabora as encomendas e avalia a pertinência

das quantidades a encomendar, ajustando-as caso considere necessário. Posteriormente, a encomenda é enviada para o fornecedor e este encarrega-se de a entregar na farmácia no prazo estabelecido.

Por vezes, durante o atendimento a um doente pode haver a falta de um produto, sendo necessário confirmar com o fornecedor se o tem disponível em stock, e nesse caso, liga-se para o número respetivo, cabendo ao farmacêutico decidir se o produto integra a próxima encomenda diária ou se é logo adicionado pelo telefone.

Toda a FC deve ter o seu fornecedor diário principal. Normalmente este é aquele que lhe oferece as melhores condições de encomenda, entrega, pagamento e devolução de produtos. Contudo, é muito importante manter contacto com outros fornecedores diários para que exista sempre a possibilidade de obter um produto que se encontre esgotado no fornecedor principal.

A encomenda direta a laboratórios/fabricante tem especial interesse quando a FC quer fazer uma aquisição em grande quantidade ou quando um produto se encontra esgotado nos fornecedores diários. Para grandes quantidades os laboratórios têm a vantagem de oferecer condições de preço especiais, proporcionam simultaneamente ações de formação acerca de produtos e, consoante a dimensão da encomenda disponibilizam suportes de exposição e amostras dos mesmos para dar a conhecer o produto ao utente mais facilmente. Apesar das condições de encomenda diretamente aos laboratórios parecerem bastante atrativas, é necessário ter em conta a frequência de saída dos produtos encomendados e o espaço físico para armazenar a encomenda.

Quando se faz uma encomenda direta ao laboratório procedesse à realização de uma encomenda manual no *Sifarma 2000*, diferindo da diária, na medida em que é o próprio utilizador que insere o produto a encomendar, o fornecedor e a quantidade. Durante o meu estágio, tive a possibilidade de fazer algumas encomendas manuais, sempre com a supervisão do Diretor Técnico.

### **4.2 - Receção e conferência da encomenda**

As encomendas que chegam à Farmácia S. Cosme, ao longo do dia, estão sempre acompanhadas pela respetiva fatura e guia de remessa (em duplicado) onde constam parâmetros como a identificação do fornecedor e da farmácia destinatária, o número do documento, o custo total da encomenda para a farmácia, a descrição individualizada dos produtos enviados, a quantidade que foi pedida e enviada de cada produto, o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) a que cada produto está sujeito e o preço de venda a público (PVP) do produto caso se aplique, visto haver produtos que estão sujeitos a uma margem de lucro variável. Por vezes, nem todos os produtos encomendados são enviados. Neste caso, junto da descrição individualizada do produto, o fornecedor indica o motivo pelo qual o produto não está disponível para entrega.

## Capítulo II

O processo de receção de encomendas, na Farmácia S. Cosme, é feito da seguinte forma:

- O sistema informático é aberto no menu de recção de encomendas, selecionado o fornecedor, inserido o número da fatura e o seu total;
- Os produtos são identificados e inseridos no sistema informático através de leitura ótica, ou a inserção do código do produto. De salientar que os produtos que necessitam de ser conservados a frio tem prioridade em relação aos outros, para que não seja quebrada a cadeia de frio, uma vez que vêm numa caixa específica;
- À medida que vai sendo dada a entrada dos produtos no sistema informático, são verificadas as quantidades, estado de conservação, prazos de validade dos produtos (alterando no caso de ser mais baixa), preços dos produtos (comparando com a fatura enviada);
- Todos os produtos que não têm o Preço de venda à farmácia previamente definido e marcado na embalagem (preço fixo estabelecido), requerem o seu cálculo, para isso tem-se em conta o preço de custo, a taxa de IVA aplicável, isto é, se é de 6% ou de 23% e a margem de comercialização da farmácia. Colocado o PVP correto no produto, o *Sifarma 2000*, gera automaticamente etiquetas, com o respetivo nome, código de barras, IVA e PVP, sendo impressas aquando a finalização da encomenda. Na sua etiquetagem deve-se ter em atenção que não se deve tapar informação importante relativa ao produto.
- No final da receção, os produtos que estão em falta são transferidos para a próxima encomenda e é finalizada a encomenda. O sistema gera um documento, onde tem o fornecedor, número do documento, produtos e suas quantidades, sendo impresso e arquivado em capas próprias em conjunto com o duplicado (os originais vão para outra capa).

Os psicotrópicos e estupefacientes vêm também com uma guia de identificação específica que é direccionada à Farmacêutica responsável pelo controlo e aquisição psicotrópicos e estupefacientes.

### 4.3 - Armazenamento

Após a receção, conferência, e etiquetagem dos produtos encomendados, dá-se início ao processo de armazenamento. A estrutura e organização do armazém de uma farmácia são fatores muito importantes. O armazém deve estar organizado de uma forma que permita o rápido e fácil acesso ao produtos que são necessários dispensar [1]. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de arrumar os vários medicamentos e produtos que chegavam à farmácia, sendo uma etapa fundamental para a qualidade do serviço prestado, uma vez que conhecia/contactava com todos os artigos que chegavam à farmácia e quando passei para o atendimento, já sabia localiza-los.

Como já anteriormente referi, na Farmácia S. Cosme todos os produtos são armazenados e dispensados segundo o princípio "*First experied, first out*" e as condições exigidas para a

humidade e temperatura são controladas, através de termohigrómetros, que registam os valores (valores esses que devem ser de 30-60% de humidade e temperatura entre 15-25°C e no frigorífico entre os 2-8°C). Posteriormente os dados recolhidos pelos termohigrómetros são descarregados para um programa informático e esses dados são tratados e analisados.

Mensalmente são emitidas, pelo sistema informático, listagens de medicamentos/produtos cujas validades expiravam nos 3 meses seguintes. Posteriormente, é avaliada a capacidade de saída dos mesmos, decidindo se fica na farmácia para dispensar, ou se efetua uma quebra (isto é, retira-se do *stock* dando-se como perdido) ou, se são devolvidas ao fornecedor (podendo ser substituído ou restituído a credito).

Além de devoluções devido ao prazo de validade estar reduzido, existem outras situações que podem levar a devoluções, como por exemplo: medicamentos danificados no transporte, em quantidade incorreta, enviados e não faturados, faturados a preço incorreto, com prazo de validade expirada ou próximo de expirar, recolha de medicamentos por ordem do INFARMED ou do titular de Autorização no Mercado (AIM).

## 5 - Medicamentos e outros produtos de Saúde

O INFARMED tem por missão regular e supervisionar os sectores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, de qualidade, eficazes e seguros [6].

Segundo o artigo 33.º, do DL n.º 171/2012, de 1 de Agosto, as Farmácias podem fornecer ao público os seguintes produtos: medicamentos, substâncias medicamentosas; medicamentos e produtos veterinários, medicamentos e produtos homeopáticos; produtos naturais, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial; produtos fitoterapêuticos; produtos cosméticos e de higiene corporal; artigos de puericultura e produtos de conforto [3].

A legislação que envolve o medicamento tem como finalidade a proteção de saúde pública e a sua promoção, na tabela 1 encontramos algumas definições importantes, segundo o DL n.º 176/2006, de 30 de Agosto [5].

As Substâncias psicotrópicas e estupefacientes constituem um grupo de fármacos, que atuam no sistema nervoso central e podem levar a dependência física, psicológica e a tolerância, encontram-se sujeitos a legislação específica [7].

## Capítulo II

Tabela 1 - Algumas definições segundo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, artigo n.º 3.

| Conceitos                             | Definições segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006  |
|---------------------------------------|--|
| Medicamento                           | <i>“Todo a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico, ou exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.</i> |
| Medicamento genérico                  | <i>“Medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”.</i>   |
| Medicamento de Referência             | <i>“Medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos”.</i>   |
| Medicamentos essencialmente similares | <i>“O medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, sob a mesma forma farmacêutica e para os quais, sempre que necessário, foi demonstrada bioequivalência com o medicamento de referência, com base em estudos de biodisponibilidade apropriados”.</i>   |
| Preparado oficial                     | <i>“Qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”.</i>  |
| Fórmula magistral                     | <i>“Qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”.</i>   |

Na Farmácia S. Cosme existem diferentes produtos de saúde, que serão abordados na secção 8, e a sua organização e localização encontra-se claramente definida para fácil localização de todos os colaboradores e, durante o meu estágio pude contactar com os diferentes produtos. Na eventualidade dos colaboradores não encontrarem o produto pretendido pode-se procurar no *Sifarma 2000*, se este se encontra em *stock* e a respetiva localização.

Existem vários sistemas de classificação, sendo aos seguintes os mais usados em Farmácia Comunitária:

- Classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*) é uma das classificações mais utilizadas internacionalmente para classificar as moléculas com ação terapêutica, sendo o sistema de classificação adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Este sistema classifica os fármacos em diferentes grupos e subgrupos, de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas, podendo os subgrupos chegar até ao quinto nível. O

grupo principal é representado por uma letra e corresponde ao grupo anatómico. Os grupos principais da classificação ATC são:

|  |  |
|--|--|
| A - Aparelho digestivo e metabolismo;  | L - Agentes antineoplásicos e Imunomoduladores;          |
| B - Sangue e órgãos hematopoiéticos;   | M - Sistema músculo-esquelético;                         |
| C - Aparelho cardiovascular;   | N - Sistema nervoso;                                     |
| D - Medicamentos dermatológicos;   | P - Produtos antiparasitários, Inseticidas e repelentes; |
| G - Aparelho génito-urinário e hormonas sexuais;                             | Q - Uso veterinário;                                     |
| H - Preparações hormonais sistémicas, excluindo hormonas sexuais e insulinas | R - Aparelho respiratório;                               |
| J - Anti-infecciosos gerais para uso Sistémico;                              | S - Órgãos dos sentidos;                                 |
|  | V - Vários [8].  |

- Classificação Farmacoterapêutica - organiza fármacos de acordo com as suas finalidades terapêuticas. É utilizada pelo Índice Terapêutico e pelo Prontuário Terapêutico e pode ser consultado no Despacho n.º 21 844/2004, de 26 de Outubro [9].
- Classificação por forma terapêutica - é a classificação utilizada pela Farmacopeia Portuguesa. A organização dos fármacos faz-se pela sua forma farmacêutica, isto é, a sua classificação tem como base o estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado. Nesta classificação temos por exemplo: comprimidos, cápsulas, pós, granulados, xaropes, elixires, suspensões, emulsões, pomadas, cremes, geles, loções, supositórios, óvulos, colírios, gotas, injetáveis, aerossóis, entre outros [10].

## 6 - Interação Farmacêutico - utente - medicamento

O aconselhamento ao utente é um dever primário de todos os farmacêuticos, pelo que as técnicas de aconselhamento e comunicação devem ser treinadas e aprimoradas, principalmente no que toca à capacidade de escutar, questionar, à empatia, respeito e negociação. Não existe um consenso relativamente ao conteúdo de um bom aconselhamento, mas é fulcral que o farmacêutico se assegure que o utente entende e aceita o tratamento, isto é, como e quando tomar cada medicamento. E também, que tire qualquer dúvida ao utente, para que haja *compliance* por parte do utente.

Uma vez que a maioria das pessoas não apresenta ter muito tempo nem atenção para dispensar na farmácia, o atendimento deverá ser curto (não demorar mais de 5 a 10 minutos). Idealmente, todos os utentes deveriam ser atendidos em privado, mas dadas as impossibilidades de tal prática, deve-se criar um ambiente de privacidade e confidencialidade. Durante o atendimento, a quantidade e complexidade da informação cedida deve ser ajustada às necessidades individuais de cada um. Caso o utente não tenha formação ou experiência na área da saúde, o vocabulário específico da área medico-farmacêutica deve ser evitado, devendo-se adaptar as terminologias utilizadas à pessoa a

## Capítulo II

quem nos dirigimos, mantendo um discurso simples e de fácil compreensão para evitar a confusão do utente, como por exemplo: utilizar dor de ouvidos em vez de otalgia. Na conversação é também importante a expressão facial, linguagem corporal, contacto visual, voz (tom, volume, velocidade) e os movimentos corporais. É de fato importante que o Farmacêutico crie empatia com o utente, pois este verá o farmacêutico como uma pessoa de confiança e mais facilmente falará sobre a sua saúde e bem-estar. Cada atendimento é único mas deve ser orientado de forma a ter um seguimento lógico e deve estar dividido em cinco fases:

- **Introdução** - Inicialmente o farmacêutico apresenta-se e oferece ajuda e disponibilidade; apercebe-se do tempo que o utente pode dispensar na farmácia e deixa o utente à vontade sabendo que tudo o que for falado e discutido é privado e confidencial;
- **Recolha de Informação** - Nesta fase o Farmacêutico coloca questões abertas, estas deixam que o utente fale e explique o que já sabe e o que quer saber, o que poupa tempo no atendimento e permite a percepção do nível de conhecimento e entendimento do utente dando a possibilidade de clarificar o que não estiver correto e ajudam a encaminhar o atendimento de acordo com as necessidades evidenciadas. As perguntas de resposta fechada devem só ser utilizadas para clarificar e fechar o atendimento, não devendo ser utilizadas no início da conversação, pois muitas vezes os utentes não prestam muita atenção e podem responder sem pensar. Deixar o utente à vontade para interromper se tiver alguma questão é fundamental. Nesta etapa são importantes algumas questões, tais como: “Para quem é o medicamento? (Se o medicamento for para uma criança): Sabe o peso da criança?”; “Já tomou este medicamento antes?”; “O que é que o medico lhe disse?”, “Tem alguma alergia?”, “Está grávida ou a amamentar?”; “Está a tomar mais alguma coisa, como suplementos alimentares ou produtos naturais, etc.?”
- **Recomendações:** O Farmacêutico deverá praticar uma escuta ativa, não desviar o olhar, ser assertivo, fazer um breve resumo dos pontos-chave, e pedir ao utente para repetir as indicações e escrever tudo se necessário. Uma vez que as receitas informáticas vem com o guia terapêutico, pergunta-se ao utente se o quer levar. É uma prática usual escrever-se na caixa a posologia da medicação. Além disso, o farmacêutico deve indicar medidas não farmacológicas, por exemplo, se o utente estiver com febre deve aconselhar a ingestão de líquidos para não desidratar, entre outras medidas.
- **Aspetos importantes a ter em conta com a medicação:** Os Efeitos secundários só devem ser mencionados quando a probabilidade de se manifestarem for elevada (exemplo: sonolência ao tomar um anti-histamínico de 1ª geração), aplicando-se o mesmo em relação a possíveis interações, quer com outros medicamentos (exemplo: a toma de um antibiótico interfere com a eficácia da pílula como anticoncepcional), quer com alimentos (exemplo: as tetraciclinas não devem ser tomados com leite nem derivados,

devido à formação de complexo insolúveis). Os cuidados de armazenamento devem ser citados, com especial atenção para medicamentos que se degradem com o calor, humidade ou luz (por exemplo, as insulinas devem ser conservadas no frio); relembra que nenhum medicamento deve ser tomado depois de ultrapassado o prazo de validade e sempre que tenha medicamento fora do prazo incentivar a devolução à Farmácia; ter em atenção a certos medicamentos que após a abertura a sua validade é diminuída (por exemplo, nos colírios). Não menos importante é a Monitorização da terapêutica, devendo informar o utente quando e o que esperar que aconteça, isto permite que o utente estabeleça objetivos terapêuticos realistas e fortalece a *compliance* à terapêutica, quando os resultados só se veem ao final de um longo período de tratamento, ou, quando o objetivo é o tratamento de doenças silenciosas, tais como, hipertensão, diabetes e colesterol.

- Conclusão - O atendimento deve terminar com o agradecimento do tempo dispensado, que sempre que necessário poderá telefonar ou passar pessoalmente pela farmácia para esclarecer qualquer dúvida ou complicação como o aparecimento de algum efeito secundário ou alergia e entregar sempre que adequado folhetos informativos ao utente. É essencial deixar um boa impressão final [11].

Como referi anteriormente, os doentes devem ser incentivados a devolver à Farmácia os medicamentos que já não utilizam ou que estão fora de validade. Neste âmbito importa referir que a Farmácia S. Cosme dispõe de um sistema de recolha de medicamentos, designado por ValorMed. O material recolhido é colocado em contentores próprios e quando atinge a sua capacidade máxima, é selado, identificado com o nome da farmácia e o seu número identificativo, assinado pelo operador e é colocado uma estimativa do peso do contentor. Posteriormente os contentores são recolhidos pelos fornecedores da farmácia e o duplicado das guias guardados na farmácia por tempo indefinido.

A Farmacovigilância é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos. No exercício diário da sua profissão, o farmacêutico comunitário é confrontado com diversas situações passíveis de compaginarem quadros de iatrogenia medicamentosa. Notificar uma suspeita de reação adversa a medicamento(s) (RAM) ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) é um dever profissional do farmacêutico, tendo em conta todos os seus conhecimentos farmacológicos, terapêuticos e clínicos. Para notificar são necessários os seguintes dados: descrição da reação adversa (sinais e sintomas), identificação do medicamento que terá dado origem à reação adversa (lote, via de administração), informação sobre a pessoa que sofreu a reação adversa, os contactos do notificador da RAM. A notificação suspeita de RAM pode ser efetuada através do formulário *online* disponibilizado na plataforma “Portal RAM” (<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>), ou utilizando um formulário em papel (Anexo I), e posteriormente enviadas às autoridades de saúde [12].

### 7 - Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos é o ato profissional exercido exclusivamente nas farmácias pelos farmacêuticos ou pelos seus diretos colaboradores, sob a inteira responsabilidade dos primeiros. O farmacêutico, após avaliação da medicação, com o objetivo de identificar e resolver problemas com os medicamentos, dispensa medicamentos ou substâncias medicamentosas aos utentes mediante prescrição médica, ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos [1].

Segundo o Estatuto do Medicamento, os medicamentos podem classificar-se quanto à sua dispensa ao público em MNSRM e MSRM. Os MSRM são considerados todos aqueles que possam constituir risco para a saúde do doente, risco esse direto ou indireto, quando usados sem vigilância médica para o fim a que se destinam ou que possam constituir risco quando usados em frequência e quantidades consideráveis para fins diferentes daqueles a que se destinam [5].

O modelo de receita do SNS é oficial e exclusivo da Imprensa Nacional Casa da Moeda. Este modelo de receita permite a prescrição de MSRM e de manipulados em Hospitais, Centros de Saúde ou consultórios privados. Durante o meu estágio, a 30 de novembro saiu o Despacho n.º 15700/2012, que aprovou os modelos de receita médica, no âmbito da regulamentação da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Este Despacho expõe também o modelo de receita médica eletrónica e o modelo de receita médica manual (Anexo II) [13, 14, 15].

O procedimento que se deve realizar para a dispensa de medicamentos, tendo em conta o que já foi referido na secção interação-farmacêutico-utente deverá ser:

- 1 - No Sifarma 2000, escolher a opção Atendimento;
- 2 - Na receção da prescrição a confirmação da sua validade/autenticidade, segundo a totalidade dos seguintes elementos:

- Número da receita;
- Local da prescrição;
- Identificação do médico prescriptor;
- Dados do utente: nome e número de beneficiário;
- Entidade financeira responsável;
- Identificação do medicamento: prescrição por denominação comum internacional (DCI) ou nome da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica e dimensão da embalagem, código representativo e número de embalagens;
- Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos;
- Data de validade (30 dias, numa receita normal e 6 meses numa receita renovável, contados a partir da data de emissão);
- Assinatura manuscrita do prescriptor;

No anexo III estão resumidos os elementos que devem constar numa receita, caso se trate de uma receita eletrónica ou manuscrita.

3- No ato da dispensa os utentes devem ser informados sobre o medicamento mais barato e estes podem sempre optar por qualquer medicamento que cumpra a prescrição médica, exceto quando é assinalada na receita a justificação de margem terapêutica estreita ou de reação adversa. No caso, de uma prescrição assinalar a justificação de continuidade de tratamento superior a 28 dias, o utente pode optar por outro medicamento do grupo homogéneo desde que seja mais barato do que o prescrito. É de salientar que toda a farmácia é obrigada a ter em *stock* pelo menos três medicamentos de cada grupo homogéneo de entre os cinco medicamentos mais baratos.

4 - Se se identificar algum problema relacionado com os medicamentos deverá intervir-se para a sua resolução;

5- No programa informático, procede-se à leitura dos códigos e atribuíam-se um subsistema de saúde e portaria (Anexo IV), caso esta exista. Deve ter-se sempre o cuidado de confirmar todos os campos, incluindo o preço do medicamento, de forma a assegurar a correção da dispensa.

6 - Informar e explicar para que serve de uma forma rápida e acessível o medicamento, a sua posologia, duração para garantir que o utente recebe e compreende a informação oral, por vezes recorre-se à escrita. Esclarecer qualquer dúvida que o utente possa ter e prestar alguns conselhos práticos; Por fim, realizar revisão, com o doente, do processo de uso da medicação;

7 - Oferta de outros produtos de saúde;

8 - Ao terminar o atendimento, o sistema informático vai imprimir no verso da receita os seguintes elementos:

- Identificação da farmácia;
- Data da dispensa dos medicamentos na farmácia;
- Preço total de cada medicamento dispensado, valor total da receita, encargo do utente em valor por medicamento e respetivo total, comparticipação do Estado em valor por medicamento e respetivo total, número de registo dos medicamentos dispensados em caracteres e código de barras;
- Espaço dedicado à declaração pelo utente da dispensa dos medicamentos, onde conste a frase: *“Declaro que me foram dispensadas as nn embalagens de medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos e informações sobre a sua utilização”* e que tem que ser assinado pelo utente;
- Caso se aplique, espaço dedicado à declaração pelo utente em relação exerceu o direito de opção: «Declaro que exerci direito de opção», que tem que ser assinado pelo utente;

(Nota: No verso da receita, após o atendimento também tem que constar o carimbo de identificação da farmácia, a assinatura do farmacêutico e a data da dispensa manuscrita.)

8- No fim é emitido uma fatura/recibo que é carimbada e entregue ao utente [13, 14, 15].

## Capítulo II

Quando se efetua uma venda normal existem vários regimes de comparticipação possíveis, que variam de acordo com o organismo no qual o utente está incluído, com o regime de comparticipação a que está sujeito, e com o medicamento em causa. Assim sendo, no final da venda uma parte do PVP do medicamento é paga pelo utente e o resto é paga pela entidade participante às farmácias, como será explicado na secção 12. É também possível a existência de complementaridade entre organismos, isto é, o utente pode beneficiar simultaneamente da comparticipação de duas entidades diferentes, sendo a principal o sistema nacional de saúde (SNS). Também existem portarias que abrangem determinadas patologias como por exemplo alzheimer, psoríase, entre outras, que tem comparticipação especial (Anexo IV).

Durante o meu estágio as comparticipações mais frequentes foram, do SNS, o regime especial para utentes pensionistas (que recebem pensões de montante igual ou inferior ao salário mínimo nacional) ou ADSE (Direção-Geral de Proteção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública) e esporadicamente apareciam outros sistemas de saúde ou subsistemas de Saúde.

Além da venda normal de medicamentos, existem ainda modalidades de venda para casos específicos, tais como: venda suspensa e venda a crédito.

Na venda suspensa é efetuada quando a receita não é dispensada na totalidade ou quando o utente por motivos de força maior necessita de um medicamento e não tem receita. Isso pode ser devido ao prescritor estar ausente ou por motivos de doenças como por exemplo diabetes, colesterol, hipertensão, entres outros. No primeiro caso, em que a receita não é dispensada na totalidade, esta fica na farmácia em arquivo próprio, para o posterior aviamento e regularização. Na segunda situação é emitido um talão que terá que acompanhar o doente quando trazer a receita para a sua regularização.

A venda a crédito é realizada quando o utente não efetua o pagamento da parte do medicamento que lhe compete, sendo apenas impresso nesta situação um comprovativo de crédito até que a situação seja regularizada. Na Farmácia S. Cosme tem se como procedimento interno, a assinatura desse comprovativo de crédito por parte do utente e é arquivado em separadores próprios. Logo que o utente regulariza esta situação é emitido uma fatura/recibo que lhe é entregue.

Os medicamentos contendo uma substancia classificada como estupefaciente ou psicotrópica têm que ser prescritos isoladamente, ou seja, a receita médica não pode conter outros medicamentos (DL n.º 11/2012 de 8 de Março). As receitas podem ser manuais (normais) ou informatizadas (que deverá identificar que é do tipo RE - Receita Especial) e segue as mesmas regras de prescrição que as restantes. Em relação à sua dispensa em tudo é igual aos outros medicamentos, com exceção que o sistema informático obriga à introdução de alguns dados, antes da sua finalização, tais como:

- Nome do médico Prescritor e número;

- Número da receita médica especial;
- Nome e morada completa do utente;
- Nome, morada completa, número e data de emissão do bilhete de identidade/cartão do cidadão (ou carta de condução), e idade do adquirente;

Além disso, no final da dispensa são impressos dois talões, com os dados referentes à dispensa do medicamento e dos dados do utente e adquirente, que são anexados ao duplicado da receita e arquivado.

## 8 - Automedicação

A automedicação é a instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente. Apesar de na automedicação serem utilizados apenas MNSRM, *“produtos que, destinando-se ao tratamento ou prevenção de certas doenças que não requerem cuidados médicos, podem ser adquiridos sem receita médica”* [17], é de salientar que estes também são medicamentos e como tal, existem igualmente efeitos adversos e contra-indicações. A Farmácia Comunitária é um local de aquisição desses medicamentos, tendo a vantagem, em relação a outros espaços de saúde, da intervenção e orientação de um farmacêutico para que a automedicação se realize sob uma indicação adequada e segundo o uso racional do medicamento [1].

O anexo V, define uma lista de situações passíveis de automedicação, segundo o Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho.

Sempre que um utente se dirige à FC para solicitar um MNSRM, o farmacêutico necessita de avaliar as necessidades do utente, isto é, deverá ser recolhida toda a informação, desde qual o problema, sintomas, sinais, localização, frequência, se já foram tomados alguns medicamentos, alergias, outros problemas de saúde. Além disso avaliar se o utente para quem se destina a medicação pertence a algum grupo que requer algum cuidado especial, como é o caso latentes, crianças, idosos, mulheres grávidas ou a amamentar, doentes crónicos como hipertensos, diabéticos, ou tem Insuficiência Renal ou Cardíaca.

A Intervenção Farmacêutica, surge após a recolha de informação e da sua avaliação global. Se os sintomas forem considerados graves ou que podem ser associados a uma patologia grave, deverá encaminhar-se o utente para o médico, no caso de patologias menores, o farmacêutico poderá dispensar um MNSRM. No caso da dispensa do MNSRM o Farmacêutico deverá indicar opções terapêuticas, com base na Normas de Orientação Farmacêuticas ou outras *guidlines*. Devem ser prestadas, ao utente, todas as informações necessárias para o seu uso racional e seguro, tais como: modo de administração, dosagem, regime posológico, interações farmacológicas e duração da automedicação, que deve ser de apenas alguns dias, até ao máximo de uma semana, sendo a duração determinada em função da patologia.

## Capítulo II

Desta forma, durante o meu estágio tive a oportunidade de dispensar vários MNSRM, sendo que inicialmente recolhia toda a informação e realizava a sua avaliação. Apesar de nem sempre ser fácil a avaliação e a escolha do respetivo medicamento, tal dificuldade era ultrapassada, quer graças ao sistema informático, quer à disponibilidade e orientação de todos os Farmacêuticos e Técnicos de Farmácia. Os MNSR mais solicitados foram antigripais, antitússicos, analgésicos, antipiréticos, expetorantes e descongestionantes nasais, uma vez que o meu estágio foi realizado no Inverno.

### 9 - Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Na FC podemos encontrar uma grande diversidade de produtos de saúde sempre com aconselhamento técnico especializado.

#### 9.1 - Produtos de Cosmética e Higiene

Segundo o DL n.º 189, de 24 de Setembro, define-se produto cosmético como *“qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, de os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”* [19].

Regulados pelo DL n.º 115/2009, de 18 de Maio, DL n.º 113/2010, de 21 de Outubro, DL n.º 63/2012, de 15 de março e DL n.º 245/2012, de 09 de novembro. Possuem legislação própria, de forma a preservar a saúde pública. São excluídas algumas substâncias que não podem entrar na sua composição e a rotulagem e publicidade são também sujeita a regras específicas. O fabrico, controlo, segurança e cumprimento da legislação aplicável aos produtos cosméticos é da exclusiva responsabilidade do fabricante, importador ou responsável pela colocação dos produtos no mercado [20].

Estes produtos têm vindo a adquirir uma importância crescente uma vez que podem ser encontrados nas FC e, ao serem aconselhados por um técnico de saúde, confere-lhes uma maior fiabilidade. Muitas vezes os utentes pretendem adquirir este tipo de produtos com o intuito de bem-estar, isto é, para fins estéticos, de higiene corporal, conforto, existem no entanto casos em que a sua utilização é necessária para a saúde do utente.

A Farmácia S. Cosme oferece uma vasta gama de produtos de cosmética e higiene, tais como produtos dermatológicos, fotoprotetores, podológicos, tratamento capilar, higiene oral e íntima. Estes produtos encontram-se visíveis ao utente na sala de atendimento, organizados por marcas e por indicação, de forma a ser visível toda a gama disponível. Vichy®, Avène®, Uriage®, Mustela®, La-Roche-Posay®, Klorane®, Neutrogena®, Babe®, entre outras, são marcas disponíveis nesta farmácia. Durante o estágio deparei-me com algumas situações em que o

utente trazia prescrições médicas, embora estas não fossem comparticipadas, noutras vinham à procura de um produto para o seu bem-estar ou para solucionar um problema dermatológico. No momento da dispensa, o farmacêutico deve estar apto a diferenciar entre um problema estético ou outro que implique a avaliação especializada de um médico. Uma vez que neste campo existem um sem número de opções, é importante ter em atenção a composição dos produtos e saber identificar constituintes que possam causar alergias. O utente também deve ser informado da forma de aplicação correta do produto, a duração do tratamentos e outros conselhos e advertências que sejam importantes.

## 9.2 - Produtos dietéticos para alimentação especial

Os Produto Dietéticos para alimentação especial são, segundo o DL n.º 227/99, de 21 de Junho, *“todo o produto de natureza alimentar que possuindo valor nutritivo exclusivo ou predominante, se distingue dos géneros alimentícios correntes pela sua composição particular e pelas modificações de ordem física, química ou biológica ou de outras resultantes do seu processo de fabrico, e se destina a completar ou substituir parcialmente os alimentos habituais ou a satisfazer necessidades nutritivas de pessoas em que o processo normal de assimilação ou metabolismo estejam perturbados”* [21].

Estes produtos são regulados pelo Ministério da Agricultura, do Mar, do Ambiente e do Ordenamento do Território estando referidos no DL n.º 216/2008, de 11 de novembro as principais regras às quais estes devem obedecer.

Assim sendo estes produtos destinam-se a pessoas com necessidades especiais, tais como:

- Perturbação no metabolismo ou no processo de assimilação, por exemplo para diabéticos, intolerantes ao glúten, entre outros.
- Condições fisiológicas especiais, onde se podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos, por exemplo, gravidez, geriatria, stress, situações de perda de peso, pós-operatório, atletas.
- Latentes (crianças até aos 12 meses de idade) ou crianças de pouca idade (dos 12 aos 36 meses) em bom estado de saúde.

Nos dois primeiros casos, os alimentos podem ser qualificados como alimentos “dietéticos” ou “de regime” [22].

Na Farmácia S. Cosme estão disponíveis alguns produtos como por exemplo o Fortimel®, que é um suplemento dietético líquido, para necessidades proteicas aumentadas.

## 9.3 - Produtos dietéticos infantis

Os produtos dietéticos infantis são semelhantes aos mencionados na secção anterior, porém, estes produtos são especificamente direcionadas para lactentes e crianças até aos 3 anos de idade. Nos produtos dietéticos infantis fazem leites para lactentes (até aos 4 a 6 meses de idade, podendo ser usados até aos 12 meses, se suplementados com ferro, leites de transição (após 4-6 meses até aos 12 meses ou mesmo 3 anos, com parte de um regime diversificado,

## Capítulo II

leites de continuação e aditivos que podem ser adicionados aos alimentos. A alimentação adequada vai proporcionar o crescimento e desenvolvimento adequados e garantir o bem estar da criança e adolescente e futuro adulto.

O leite materno tem uma composição ideal, pois fornece cerca de 180 elementos em equilíbrio perfeito, fundamentais para o crescimento e desenvolvimento harmonioso nos primeiros seis de vida. Existem inúmeras vantagens do aleitamento materno, entre elas, destacam-se menor custo, a menor incidência de infecções, maior proteção imunitária, nomeadamente infecções gastrointestinais, enterocolite necrosante, doença inflamatória intestinal, menor incidência da diabetes *mellitus*, desenvolvimento psicomotor, sensorial e comportamental mais adequados e condições de higiene mais adequados.

Só por indicação médica é que deverá ser introduzida uma fórmula para lactentes, pois esta pode ter efeitos negativos para a amamentação. Quando o uso de um substituto de leite materno é aconselhado pelo médico, é importante que a prescrição médica seja seguida. O Farmacêutico deverá explicar o modo de preparação, conservação e utilização desses produtos.

Os leites existentes na farmácia resumem-se em diversas categorias, tais como: leites de transição, leites acidificados, leites de crescimento ou continuação, preparações à base de proteínas leite de soja, leites sem lactose, leites para recém-nascidos Pré-termo ou Baixo Peso, leites anti-regurgitação, leites extensamente hidrolisados, leites parcialmente hidrolisados

A farmácia S. Cosme dispõe de alguns tipos de leite, farinhas e boiões.

A legislação que estabelece as normas de composição, rotulagem e apresentação dos alimentos para bebés é estabelecida pelo DL n.º 53/2008, de 25 de Março [23].

### 9.4 - Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Segundo o DL n.º 176/2006, de 30 de agosto, produto fitoterapêutico ou medicamento à base de plantas define-se como *“qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”* [5]. Estes podem ser usados por exemplo para emagrecer, problemas gastrointestinais, problemas circulatórias, entre outras situações. Embora muitas vezes estes produtos/medicamentos estejam considerados inócuos por parte dos utentes, estes apresentam atividade farmacológica, efeitos secundários, contraindicações, toxicidade e interação com os fármacos convencionais. Assim, no ato da dispensa deste tipo de produtos é primordial a atuação do farmacêutico na abordagem ao

utente, cabendo-lhe proporcional toda a informação correta sobre os seus efeitos terapêuticos, a posologia e duração aconselhada do tratamento e, alertar de todos os riscos e, eventualmente de alguns efeitos secundários e possíveis interações com medicamentos.

Segundo o DL n.º 136/2003, de 28 de junho, suplementos alimentares são “*géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fonte concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estremes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida*”

A Farmácia S. Cosme oferece um vasto número de produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais. Durante o estágio os produtos mais solicitado na farmácia foram, Chá imperial<sup>®</sup>, Centrum<sup>®</sup>, Movitum<sup>®</sup>, Selenium-ACE<sup>®</sup>, entre diversos produtos. Durante o atendimento questionava previamente o utente acerca do seu perfil fisiopatológico e farmacoterapêutico e prestava alguns aconselhamentos acerca dos mesmos.

### **9.5 - Medicamentos de uso veterinário**

De acordo com o DL n.º 314/2009, de 28 de outubro um medicamento de uso veterinário é “*toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas*” [25].

Durante o estágio os produtos mais frequentemente solicitados foram os antiparasitários, internos e externos e as pílulas anticoncepcionais para animais de companhia. É de salientar que em alguns casos era requerida a prescrição medico-veterinárias, por exemplo antibióticos, apesar de não serem comparticipados. Estes medicamentos estão no armazém em gavetas deslizantes, em espaço distinto dos restantes medicamentos.

O farmacêutico tem um papel importante no aconselhamento destes produtos, promovendo a correta utilização dos mesmos e ajustando a posologia de acordo com o peso corporal do animal. É também necessário alertar o utente para as doenças animais transmissíveis ao homem e, para a importância da vacinação e necessidade de desparasitação.

Na farmácia S. Cosme são exemplo de antiparasitários o Advantix<sup>®</sup> e Frontline<sup>®</sup>, estando também disponíveis pílulas como Megecat<sup>®</sup>, suplementos alimentares e produtos de higiene animal, entre outros.

## 9.6 - Dispositivos médicos

O DL n.º 145/2009, de 17 de Junho, estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios e transpõe para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro. E define dispositivo médico (DM) como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) Controlo da concepção”.

Segundo o mesmo DL, os dispositivos médicos são divididos em três classes, tendo em conta os potenciais riscos inerentes à sua utilização, a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da concepção técnica e do fabrico (Tabela 2) [26].

Tabela 2 - Classe dos Dispositivos Médicos, potenciais riscos e alguns exemplos.

| Classe dos DM | Risco da sua utilização | Exemplos   |
|---------------|-------------------------|--|
| Classe I      | Baixo                   | Sacos coletores de urina, frascos e pensos para incontinência, colares cervicais, meias de compressão, pulsos, meias e joelheiras elásticas, algodão hidrófilo, ligaduras.   |
| Classe II a   | Médio                   | Compressas de gaze hidrófila, pensos de gaze não impregnados com medicamentos, adesivos oclusivos para uso tópico, lentes de contacto, cateteres urinários, agulhas de seringas, lancetas, luvas cirúrgicas  |
| Classe II b   | Médio                   | Material de penso para feridas ulceradas extensas e crónicas, material de penso para queimaduras graves, canetas de insulina, dispositivos destinados especificamente a serem utilizados na desinfeção, limpeza, lavagem ou hidratação de lentes de contacto, soluções de conforto para portadores de lentes de contacto.                                  |
| Classe III    | Alto risco              | Preservativos com espermicida, pensos com medicamentos, dispositivos intra-uterinos que não libertem progestagénios, dispositivos que incorporam uma substância medicamentosa e que constituem um único produto não reutilizável e em que a ação da substância é acessória à do dispositivo (dispositivos intra-uterinos que não libertem progestagénios). |

Na Farmácia S. Cosme existem dispositivos médicos de todas as classes, tendo estes sido cedidos no decorrer do estágio, tendo sempre atenção o esclarecimento acerca da sua utilização.

## 10 - Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia S. Cosme

O acompanhamento dos utentes é uma prática do âmbito dos Cuidados de Saúde. A determinação dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos permitem a medição de indicadores para avaliação do estado de saúde do doente, e estes são uma atividade exercida exclusivamente por farmacêuticos.

Na Farmácia S. Cosme oferece a determinação dos seguintes parâmetros bioquímicos e fisiológicos: ácido úrico, colesterol total, creatinina, glicémia, gravidez, Hba1c, PSA, triglicéridos e ureia. Todos estes parâmetros são determinados numa sala própria para o efeito, com o equipamento, material necessário e a privacidade adequada.

Durante o estágio tive oportunidade de observar e determinar os níveis de glicémia capilar, colesterol total e ureia. O seu método de realização é semelhante, diferindo apenas nas tiras que se utilizam, isto é, cada parâmetro requer uma tira específica, uma vez que o equipamento de diagnóstico é o mesmo. Assim sendo, vestem-se as luvas para a proteção pessoal do farmacêutico, desinfeta-se um dos dedos do utente, seguida da perfuração cutânea por uma lanceta para obtenção de um pouco de sangue, que é posteriormente colocado num capilar. De seguida, o sangue recolhido é colocado na tira específica e introduzida no aparelho. Em alguns instantes o aparelho mostra o valor e imprime um papel com os valores medidos. Consoante os resultados obtidos, estes são analisados, com base em valores de referência que se encontram na tabela 3, por forma a prestar ao utente o melhor aconselhamento possível. Em seguida também é feito o registo num cartão para o utente poder monitorizar os valores.

Tabela 3 - Valores de referência da glicémia capilar (Adaptado da Classificação da DGS, 2002), Colesterol Total (adaptado da classificação da European Guidelines on Cardiovascular Disease)

| Parâmetros            | Concentração (mg/dL) | Classificação |
|-----------------------|----------------------|---------------|
| Glicémia em jejum     | 126                  | Elevado       |
|                       | 110 a 125            | Alto          |
|                       | 70 a 109             | Normal        |
|                       | < 70                 | Baixo         |
| Glicémia pós prandial | >140                 | Elevado       |
|                       | <140                 | Baixo         |
| Colesterol Total      | < 190                | Normal        |

## Capítulo II

Outro dos cuidados de saúde prestados na Farmácia S. Cosme é a medição do peso, altura, IMC, Índice de gordura e tensão arterial. Estes parâmetros são determinados por uma balança eletrónica que se encontra na sala de atendimento ao público. Sempre que o utente solicita este serviço, é acompanhado por um farmacêutico ou técnico de farmácia que o ajuda na utilização deste dispositivo. É de salientar que sempre que é feita a medição da tensão arterial assegura-se que o doente não fumou, nem bebeu café na última meia hora, nem praticou exercício físico na última hora. No caso, do utente se ter deslocado à farmácia a pé, aconselha-se o repouso, durante alguns minutos, nos sofás que se encontram na sala de atendimento. Como a medição da tensão arterial é realizada no pulso, pede-se ao utente que retire o relógio caso o tenha, e que no momento da medição se mantenha relaxado e tranquilo e que não deve falar ou mover-se. No final, o aparelho emite um talão com as respetivas medições que são avaliadas. Consoante os valores obtidos, é direcionado o aconselhamento, quer através do encaminhamento para o médico, quer através de medidas não farmacológicas, que deverão ser implementadas.

Durante o estágio, tive a oportunidade de auxiliar vários utentes na medição destes parâmetros, onde a tensão arterial assumia uma maior relevância. Consoante os valores de referência, que se encontram na tabela 4, estabelecia uma breve conversa com o utente apresentando-lhe o aconselhamento adequado.

Tabela 4 - Valores de referência da pressão arterial (Adaptado *The seventh Report of the Joint National Committee*)

| Classificação (Critérios JNC7) | Valores de pressão sistólica e diastólica (mmHg) |
|--------------------------------|--|
| Normal                         | < 120 / 80                                       |
| Pré-hipertensão                | 120-139 / 80-89                                  |
| Hipertensão                    | ≥ 140 / 90                                       |
| Hipertensão de grau I          | 140 - 159 / 90-99                                |
| Hipertensão de grau II         | ≥160 / 110                                       |

Eram também realizadas na Farmácia S. Cosme, a administração de vacinas não constantes do plano nacional de vacinação e outros medicamentos injetáveis, e o respetivo acompanhamento dos utentes. O sistema informático dispõe de uma aplicação para o efeito, para tal é necessário que o utente assine um consentimento informado. A partir daí, a Farmácia pode registar todos os seus dados biográficos, fisiopatológicos, reações alérgicas, medicação, registo de parâmetros analíticos, entre outros.

Durante o meu estágio, o Programa Nacional de Troca de Seringas “Diz não a uma seringa em segunda mão” foi cancelado, mas ainda tive oportunidade de dispensar um kit, que continha 2 seringas estéreis, 2 toalhetes embebidos em álcool a 70°, 1 preservativo, 2 ampolas de água

bidestilada, 1 filtro, 2 caricas, 2 carteiras de ácido cítrico e 1 saco plástico com informação variada.

## 11 - Preparação de manipulados

Existem alguns medicamentos que não são produzidos industrialmente e são importantes no tratamentos de diversas doenças, e sendo preparados nas farmácias e sob a responsabilidade do Diretor Técnico. Os medicamentos manipulados são preparados no laboratório, segundo as Boas Práticas de Fabrico de Manipulados, definidas pela Portaria n.º 549/2004, de 2 de Junho. É o DL n.º 95/2004, de 22 de abril, que regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados e a sua comparticipação são constantes no Anexo do Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro. A prescrição é feita no modelo normal de receita, devendo apenas constar o medicamento manipulado e deve estar presente a indicação “F.S.A” (faça segundo a arte) ou “manipulado”. Se a receita for impressa deverá identificar que é do tipo MM - receita de medicamentos manipulado [15, 27].

Todo o medicamento manipulado deve ser feito tendo como base a prescrição médica, o Formulário Galénico Português, a Farmacopeia Portuguesa ou outra fonte de informação. Como referido anteriormente, a Farmácia S. Cosme dispõe de um Laboratório com todas as condições para a preparação de manipulados, sob a direta responsabilidade do Diretor Técnico.

Durante o meu estágio tive oportunidade de participar na realização de dois manipulados.

O procedimento de preparação de um manipulado exige o preenchimento de uma Ficha de Preparação (Anexo VI) onde se registam vários parâmetros tais como: as matérias-primas, o número do lote, origem, modo de preparação, dados do utente e do prescriptor, controlo de qualidade, prazos de utilização, condições de conservação e o cálculo do preço de venda ao público. É a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, que estabelece o cálculo do PVP dos medicamentos manipulados, tendo como base o valor das matérias-primas, honorários e material de embalagem.

Após preparar o manipulado é elaborado o rótulo, de forma a fornecer toda a informação necessária ao doente (Anexo VII).

No final são feitas quebras das matérias-primas utilizadas.

Durante o estágio, também tive oportunidade de fazer preparações extemporâneas, na sua grande maioria antibióticos orais para uso pediátrico. As preparações extemporâneas consistem na preparação de um medicamento, que inicialmente se encontram em pó, é instável à água, necessitando da suspensão em água purificada apenas no momento da dispensa. A água purificada que é adicionada vem especificada pelo fabricante no rotulo do frasco com uma marca até à qual se deve perfazer para obter a concentração correta. No ato na dispensa dão-se informações tais como guardar no frigorífico, agitar sempre antes da

## Capítulo II

administração e que o prazo de validade foi alterado para 14 dias. Sempre que o utente preferir preparar o medicamento em casa, são-lhe transmitidos todas as informações necessárias, certificando sempre que as compreende adequadamente.

## 12 - Contabilidade e Gestão

### 12.1. Receituário e faturação

Na Farmácia S. Cosme, após o aviamento da receita, o próprio operador fica responsável pela conferência das suas receitas, colocando posteriormente numa gaveta separadas pelos diferentes organismos. Depois são colocadas em lotes de 30 receitas e é feita uma conferência final.

É o Sifarma 2000 que atribui, consoante o organismo, um número de receita e de lote, quando é efetuado o atendimento.

No final de cada mês, emite-se um verbete de identificação do lote, através do Sifarma 2000, que é carimbado e anexado ao respetivo lote de receitas. Em cada verbete constam as seguintes informações:

- Nome da Farmácia e respetivo código;
- Mês e ano;
- Organismo em código informático, nome e sigla;
- Código tipo e número sequencial do lote;
- Quantidade de receitas e produtos;
- Valor total do lote em PVP;
- Preço a pagar pelos utentes
- Comparticipação do organismo.

Quando se faz o fecho dos lotes para cada organismo, no último dia de cada mês é emitido um resumo dos verbetes do lote. É também no final do mês que se efetua o fecho da faturação. Assim sendo emitem-se dois documentos: a Relação Resumo dos Lotes e a Fatura Mensal de Medicamentos, que acompanham os lotes a enviar para a ARS. A tabela 5 resume os documentos a emitir no processamento do receituário e da faturação.

Os lotes receitas e documentação relativos ao SNS têm de ser enviados até ao dia 10 de cada mês à ARS. Os lotes referentes a outras entidades participadoras não SNS, juntamente com os verbetes, relação resumos de lotes e faturas são enviados à ANF, que posteriormente os remete para cada uma das entidades responsáveis (EDP, Caixa Geral de Depósitos, Sindicato dos Bancários Sul e Ilhas, ADSE, ADM, GNR, PSP, entre muitos outros). Cada organismo devolve o valor da comparticipação à ANF, que posteriormente encaminha esse valor às farmácias.

As receitas e respetivas faturas são conferidas no Serviço de Conferência de Faturas, que as afere ou rejeita consoante existam ou não erros de aviamento, faturação ou comparticipação. Receitas em situação de não conformidade são devolvidas à farmácia, juntamente com a justificação do motivo da devolução. Cabe então à farmácia fazer, caso seja possível, a

correção necessária de modo a regularizar a situação, e a receita pode ser incluída no receituário do mês seguinte, com vista à obtenção do reembolso por parte da entidade participante.

Tabela 5 - Documentos a emitir no processamento do receituário e da faturação

| Documentos a emitir  |  |   |
|--|--|---|
| Receituário do SNS   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 exemplares do resumo verbete (1 para a farmácia outra para a ARS)</li> <li>• 4 exemplares da fatura (2 para a ARS, 1 ANF, 1 farmácia);</li> </ul>   | A faturação (juntamente com as respetivas receitas) deve estar pronta até ao dia 5 do seguinte mês em caixote bem fechado e com a respetiva guia de transporte dos CTT. Um exemplar desta fica na farmácia. |
| Outras entidades para a ANF (esta é responsável por reembolsar o dinheiro, facilitando o processo) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 exemplares do resumo de lote (3 ANF e 1 farmácia);</li> <li>• 4 exemplares da fatura (3 ANF e 1 farmácia);</li> <li>• 3 exemplares do documento de entrega na ANF (2 ANF e 1 farmácia)</li> </ul> | Estes documentos são enviados juntamente com as receitas em correio registado, com aviso de receção.  |

Uma outra ação a desenvolver, consiste no envio ao INFARMED, dos registos relativos aos psicotrópicos e estupefacientes nos prazos referidos na tabela 6. Estes registos são realizados no *Sifarma 2000*, o que facilita este processo. É necessário manter em arquivo, pelo período de 3 anos, os duplicados dos documentos enviados.

Tabela 6 - Registos de envio relativamente a psicotrópicos e estupefacientes.

| Estupefacientes e psicotrópicos                  | Registo de entradas  | Registo de saídas  | Balanço   | Duplicado das receitas                     |
|--|--|--|---|--|
| Sujeitos a receita médica especial (triplicado)  | Trimestralmente (até 15 dias após o termino de cada trimestre) | Trimestralmente (até 15 dias após o termino de cada trimestre) | Anualmente (até dia 3 de Janeiro do ano seguinte) | Mensalmente (até ao dia 8 do mês seguinte) |
| Sujeitos a receita médica normal benzodiazepinas | Não se aplica  | Não se aplica  | Anualmente (até dia 3 de Janeiro do ano seguinte) | Não se aplica                              |

### 12.2. Documentos contabilísticos e princípios fiscais

É importante conhecer alguns conceitos contabilísticos, uma vez que na atividade de um farmacêutico é-se muitas vezes confrontado com esses documentos. No anexo VIII, encontram-se descritos esses conceitos.

O IVA é o imposto sobre o valor acrescentado e é pago todos os meses ou de três em três meses ao longo do ano. Depende do valor das compras e vendas de cada mês e não do inventário. Existem 2 tipos de IVA numa farmácia: IVA a 6% (para medicamentos e outros produtos que o utente poderá classificar como despesas de saúde em IRS) e IVA a 23% (para produtos que apenas são dedutíveis em IRS mediante receita médica).

O IRS constitui Imposto de Rendimento de pessoas Singulares, é calculado anualmente de acordo com os rendimentos após serem efetuadas deduções e abatimentos. As despesas apresentadas podem ser várias, mas no caso da farmácia cingem-se às despesas de saúde. Todos os produtos com 6% de IVA, como já referido, entram para as despesas de IRS, enquanto os produtos a 23% só entram quando acompanhados de receita médica.

Tal como acontece para as pessoas singulares também as coletividades estão sujeitas a este tipo de imposto. O IRC, Imposto de Rendimento de pessoas Coletivas, é calculado da mesma forma que IRS, no final do ano, se as contribuições forem superiores às despesas efetuadas, a entidade, neste caso a farmácia, terá a receber a diferença de IRC. Caso contrário, terá de pagar de forma a liquidar a sua dívida para com o Estado.

## 13 - Conclusão

O estágio curricular em FC permitiu aperceber-me da realidade de um Farmacêutico comunitário, onde o seu papel vai muito além da dispensa de medicamentos, ele engloba toda a proximidade com o utente com respetivo acompanhamento, estabelecendo-se uma relação de proximidade e confiança.

Este estágio permitiu-me, de uma forma prática e consistente, aplicar os conhecimentos adquiridos na universidade. Se ao início me sentia insegura relativamente à interação com o utente e respetivo aconselhamento, isto foi-se dissipando ao longo do tempo, graças ao apoio de todos os colaboradores, não só em termos de esclarecimento de questões e dúvidas, mas também pelo apoio, ensinamentos, conselhos e integração no ambiente de trabalho profissional.

Tenho consciência que a aprendizagem será uma constante e que muitas dúvidas irão aparecer, mas a motivação pela melhor prestação de cuidados de saúde, com todo o rigor, qualidade, segurança e profissionalismo irão ser um motor de impulsão para o meu crescimento enquanto futura profissional de saúde.

## 14 - Bibliografia

1. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, Ordem dos Farmacêuticos, 2009.
2. Portaria do Ministério da Saúde, n.º 31-A/2011, de 11 de janeiro. Diário da República, 1.ª série. N.º 7 - 11 de janeiro de 2011.
3. Decreto-lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Diário da República, 1.ª série. N.º 148 - 1 de agosto de 2011.
4. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: [http://www.Ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES\\_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico\\_OF.pdf](http://www.Ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf). Acedido a 3 de março de 2013.
5. Decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
6. Deliberação N.º 021/CD/2011. INFARMED. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/ACTOS\\_SUJEITOS\\_A\\_PUBLICACAO\\_NO\\_SITE\\_DO\\_INFARMED/194.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/ACTOS_SUJEITOS_A_PUBLICACAO_NO_SITE_DO_INFARMED/194.pdf). Acedido a 3 de março de 2013.
7. Decreto-lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
8. Classificação ATC. WHO. Disponível em: [http://www.whocc.no/filearchive/publications/1\\_2013guidelines.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf). Acedido a 4 de março de 2013.
9. Despacho do Ministério da Saúde n.º 21 844/2004, de 12 de outubro. Diário da República, 2ª série. N.º 252, de 26 de outubro de 2004.
10. Farmacopeia Portuguesa VIII. Lisboa, INFARMED - Ministério da saúde, 2005
11. Patient Counselling Event Booklet. FIP/Parmacy Information Section. Disponível em: [http://www.fip.org/files/fip/PI/fip\\_ipsf\\_pce\\_2nd\\_2012.pdf](http://www.fip.org/files/fip/PI/fip_ipsf_pce_2nd_2012.pdf). Acedido a 10 de março de 2013.
12. Reações Adversas a Medicamentos Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância. INFARMED disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/Relatorio\\_analise\\_dados\\_SVIG\\_2009\\_2011.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/Relatorio_analise_dados_SVIG_2009_2011.pdf).
13. Despacho n.º 15200/2012, de 30 de novembro.
14. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Diário da República, 1ª série. N.º 92, de 11 de maio de 2012.
15. Normas técnicas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/PRESCRICAO\\_DISPENSA\\_E\\_UTILIZACAO/20121220\\_Normas\\_Prescricao\\_vFinal.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/20121220_Normas_Prescricao_vFinal.pdf). Acedido a 12 de março de 2013.
16. Decreto-lei n.º 11/2012, de 8 de março. Diário da República, 1ª série. N.º 49, de 8 de março de 2012.
17. Decreto-lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada.

## Capítulo II

INFARMED

18. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
19. Decreto-Lei n.º 189, de 24 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
20. Produtos dietéticos para alimentação especial. INFARMED. Disponível em: [www.infamed.pt](http://www.infamed.pt). Acedido a 3 de março de 2013.
21. Decreto-Lei n.º 227/99, de 21 de Junho. Diário da República, 1ª série. N.º 118, de 21 de junho de 2010.
22. Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro. Diário da República, 1ª série. N.º 219, de 11 de novembro de 2008.
23. Decreto-Lei n.º 53/2008 de 25 de março. Diário da República, 1ª série. N.º 59, de 25 de março de 2008.
24. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Diário da República, 1ª série. N.º 149, de 28 de junho de 2003.
25. Decreto-lei n.º 314/2009, de 28 de outubro. Diário da República, 1ª série. N.º 209, de 28 de outubro de 2009.
26. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Diário da República, 1ª série. N.º 115, de 17 de junho de 2009.
27. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.

# Capítulo III - Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioativa de materiais têxteis para a área da saúde

## 1 - Introdução

Desde o início das civilizações que os materiais têxteis apresentam aplicações muito variadas, que podem ir desde a proteção e vestuário às aplicações médicas.

No presente trabalho são referidos os têxteis funcionais, nomeadamente os têxteis com acabamentos antimicrobianos, quer de origem sintética quer de origem natural. Em consonância com a necessidade permanente de se obterem soluções eficazes, ecológicas e não-tóxicas, apresenta-se uma breve revisão dos péptidos antimicrobianos (AMPs do inglês *Antimicrobial Peptides*), uma vez que são naturais e demonstram atividade antimicrobiana (antibacteriana, antifúngica e antivírica). Assim, são descritas as principais características, origens, vantagens e desvantagens na sua utilização, e possíveis aplicações dos AMPs.

Por fim, neste trabalho realizou-se a funcionalização de um material têxtil, nomeadamente algodão, com um péptido antimicrobiano, o Cys-LC-LL-37, através de processos biotecnológicos, com o objetivo de se aferir o seu efeito antibacteriano em Gram-positivas e negativas.

## 2- Têxteis funcionais

A evolução tecnológica que se vem observando, proporciona cada vez mais, novos desafios na criação de artigos têxteis diferenciados, com propriedades físicas, acabamentos e texturas inovadoras, respondendo às exigências dos consumidores e criadores da moda. Neste novo século, novos desenvolvimentos têm vindo a ser explorados, nomeadamente a introdução dos têxteis funcionais [1].

Os têxteis funcionais são produtos que não visam tanto a componente estética, mas sim a performance e características funcionais. Estes exigem um alto desenvolvimento tecnológico, permitindo a sua diferenciação pelo elevado valor acrescentado que é incorporado [2].

Desta forma, a valorização de artigos funcionais tem tido uma importância elevada e crescente. Mais do que um conceito de moda, o consumidor atual procura produtos de performance específicos e que interajam de acordo com as necessidades sentidas. A crescente e contínua procura por têxteis com atributos específicos, tem feito com que as empresas têxteis e de confeção procurem desenvolver produtos inovadores que respondam às necessidades do mercado. A área de higiene e saúde tem apresentado um interesse notável

## Capítulo III

pelos têxteis funcionais, graças às potencialidades traduzidas em termos de bem-estar, prevenção, cuidado e tratamento de problemas de saúde [1] .

### 2.1 - Importância dos Acabamentos antimicrobianos

No dia-a-dia, o número de microrganismos (bactérias, vírus, fungos) que está em contacto quer com a pele, quer com as roupas em contacto com a pele, é muito diverso. Em condições adequadas de calor, humidade e nutrientes, estes microrganismos multiplicam-se facilmente. Os substratos têxteis proporcionam essas condições de proliferação, por permitirem a retenção ou agirem como fontes de nutrientes para esses seres vivos. O corpo humano produz calor e secreções que, aliados a eventuais resíduos de alimentos, tornam os materiais um meio ideal para a multiplicação de microrganismos [1].

A composição das fibras, as suas propriedades e os processos químicos a que são sujeitas durante a sua transformação, influênciam o ataque microbiano. Inibir a proliferação microbiana nos substratos têxteis torna-se portanto preponderante, passando os acabamentos antimicrobianos a ser indispensáveis em têxteis utilizados em determinados fins. Nomeadamente em têxteis usados na área da saúde [3].

Assim sendo, o acabamento antimicrobiano surge como o potencial meio de controlo da infestação microbiana, uma vez que diminui/elimina o risco de infeções provocadas pelos microrganismos patogénicos [1, 3-5].

Algumas das propriedades a que o substrato têxtil com características antimicrobianas deve obedecer estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 - Propriedades que um substrato têxtil com características antimicrobianas deve obedecer.

| Propriedades de um substrato têxtil com características antimicrobianas                                  | Bibliografia |
|--|--------------|
| Amplio espectro de ação, tanto para bactérias, fungos e Vírus  | [3, 4, 5]    |
| Atividade seletiva para determinado microrganismo  | [3, 4, 5]    |
| Baixa citotoxicidade para o utilizador   | [3, 4]       |
| Ausência de efeitos tóxicos, nem para o fabricante nem para o ambiente circundante                       | [3]          |
| Ser inodoro e incolor;   | [3]          |
| Resistente à lavagem, lavagem a seco e lixiviação;   | [3]          |
| Fácil aplicação e compatibilidade com os processos têxteis mais comuns e com outros acabamentos têxteis; | [3]          |
| Não evaporar ao secar e suportar tratamento térmico;   | [3]          |
| Efetivos contra os microrganismos resistentes a antibióticos já existentes                               | [5]          |
| Não devem ter um custo muito elevado   | [4]          |

## **Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioactiva de materiais têxteis para a área da saúde**

Os agentes antimicrobianos podem inibir o crescimento sendo designados por bioestáticos ou podem matar os microrganismos sendo chamados de biocidas. A atividade bactericida é quantificada consoante o valor do MIC - concentração mínima inibitória (do inglês, *Minimal Inhibitory Concentration*). Este valor refere-se à quantidade mínima de um agente antibiótico capaz de inibir o crescimento de um dado microrganismo [1,3]

O conhecimento do modo de atuação de um composto antimicrobiano é fator crucial para a uma correta aplicação no material têxtil [3, 4, 5].

Atualmente, existe uma vasta gama de agentes antimicrobianos utilizados nos materiais têxteis, os de origem sintética e os de origem natural [1].

### **2.2.1 - Compostos antimicrobianos de origem sintética e natural**

Os agentes antimicrobianos são compostos ativos utilizados com o intuito de reduzir o risco de infeções, proporcionando igualmente higiene, conforto e bem-estar [4, 5]. Várias substâncias com características antimicrobianas têm sido utilizadas, a maioria já conhecidas de outras indústrias [1].

Alguns dos agentes utilizados para aplicação em têxteis de origem sintética são: metais e seus derivados [3,4], compostos de amónio quaternário, biguanida polihexametileno (PHMB), triclosano[1], corantes e compostos de N-halamina e peroxiácidos regeneráveis [4, 6]

Embora estes agentes antimicrobianos sintéticos sejam muito efetivos contra uma vasta gama de microrganismos e apresentem durabilidade, também são responsáveis por algumas preocupações devido aos efeitos colaterais a eles associados, isto é, à ação em microrganismo não-alvo, à poluição de águas e à aquisição de resistência por parte de alguns microrganismos [7].

Por isso, recentemente existe uma procura crescente de agentes antimicrobianos oriundos de produtos naturais, para minimizar estas desvantagens. Por outro lado, estes produtos apresentam algumas vantagens tais como a baixa incidência de reações adversas, quando comparado com produtos sintéticos [6]. Dos vários compostos naturais que se encontram, sobretudo, numa fase de investigação podemos referir o quitosano, a sericina, o aloé vera, extrato de *Azadirachta indica*, extrato de *Melaleuca alternifolia* e algumas especiarias [3-6, 8]. Contudo, muito mais há a investigar, pois os resultados são ainda pouco satisfatórios.

### **2.2.2 - Testes de avaliação antimicrobiana**

Vários são os testes utilizados para demonstrar a eficácia da atividade antimicrobiana em materiais têxteis [1,3,5,6]. Estes testes podem ser distinguidos em duas categorias: os testes quantitativos e os qualitativos [1]. A escolha e utilização dos testes de avaliação antimicrobiana depende do agente antimicrobiano que se pretende avaliar surgindo, na

### Capítulo III

maioria dos casos, a necessidade de conjugar vários testes para que se possam tirar conclusões significativas [3]

As espécies de bactérias recomendadas na maioria dos procedimentos destes testes são a *Staphylococcus aureus* (Gram-positiva) e a *Klebsiella pneumoniae* (Gram-negativa). Todavia, em muitos estudos é utilizada em alternativa a *Escherichia coli* (Gram-negativa), uma vez que as espécies referidas anteriormente são potencialmente patogénicas, sendo necessários inúmeros cuidados no seu manuseamento [3].

O teste de difusão em ágar é um teste qualitativo, de natureza preliminar para detetar acabamentos antimicrobianos em difusão. É amplamente utilizado, sobretudo em estudos de investigação, devido à facilidade de execução e em situações em que há um grande número de amostras para analisar [3,4].

Para a realização deste teste as amostras têxteis são colocadas em contacto com as placas com o nutriente ágar, inoculadas com as bactérias. Após incubação a 37°C durante um período de tempo entre 18 e 24h, é verificado o crescimento bacteriano diretamente sobre o tecido e em seu torno, numa zona denominada de zona de inibição. Esta permite concluir sobre a potencial atividade antimicrobiana. Se não existir crescimento bacteriano sobre o têxtil em estudo e na zona circundante (halo), pode inferir-se que a amostra possui atividade antimicrobiana. A existência do halo à volta da amostra têxtil após incubação indica que o agente em estudo possui efeito bactericida, e o seu diâmetro de inibição pode ser quantificado a partir da seguinte fórmula (1).

$$W = \frac{T - D}{2} \quad (1)$$

Onde W é o diâmetro do halo de inibição, T e D o diâmetro total da amostra e zona de inibição em mm, e largura da amostra em mm, respetivamente. É de salientar, no entanto, que não é obrigatória a existência de halo, para descrever a atividade antibacteriana de um têxtil [4].

Os testes de suspensão são métodos de avaliação antimicrobiana de carácter quantitativo, em que é feita a contagem de microrganismos no têxtil não modificado e em situações após incubação com o agente antimicrobiano. São testes mais demorados do que os testes de difusão em ágar, consistindo na incubação dos têxteis inoculados a 27°C ou 37°C por mais de 24h, sendo assegurado o contacto entre o têxtil e as bactérias. A atividade antimicrobiana é expressa em percentagem de redução na população de microrganismos, pelo que para tal é fundamental a existência de uma amostra de controlo [3,4].

Porém, os testes de avaliação antimicrobiana não são suficientes para que um agente para um acabamento têxtil seja comercializado, pois não garantem a segurança para o utilizador e ambiente, que é determinada apenas pelos testes de citotoxicidade, biocompatibilidade e ecotoxicidade [4,6].

### **3- Novos agentes antimicrobianos: Péptidos antimicrobianos**

#### **3.1- Resistências dos Microrganismos.**

A resistência antimicrobiana é um fenómeno biológico natural, que ocorre nos microrganismos e que é potencializado pelo uso indiscriminado de agentes antimicrobianos [9]. O mecanismo de resistência por parte dos diferentes microrganismos, isto é, bactérias, fungos, vírus, é diferenciado [10, 11], mas de um modo geral pode-se referir que a resistência a agentes antimicrobianos pode ser:

- Natural (Intrínseca) - característica intrínseca do microrganismo, podendo ser a ausência de uma estrutura, como por exemplo, nas bactérias as bombas de efluxo, ou de uma determinada via metabólica que é alvo para o antimicrobiano [10];
- Adquirida - característica adquirida através de uma mutação ou de transferência genética como por exemplo conjugação, transdução, transformação [10];
- Resistência Cruzada - onde um fármaco A confere resistência a um fármaco B, devido à estrutura química ou mecanismo de ação [12].

Deste modo, a constante mudança nos perfis de sensibilidade dos microrganismos, frequentemente irreversível e transmitida às gerações, tornou os tradicionais agentes antimicrobianos menos eficazes. A preocupação em torno deste assunto, prende-se com o facto de que, se o microrganismo se torna resistente a um determinado antimicrobiano, significa que quando ocorre uma infeção o efeito do antimicrobiano será reduzido ou nulo, levando ao prolongamento da doença, comorbidades associadas, conduzindo a uma maior probabilidade de disseminação e podendo levar à morte do hospedeiro. Além disso, é de salientar os custos inerentes aos cuidados de saúde, visto que se a infeção não responde ao tratamento de primeira linha, conseqüentemente, serão necessárias outras medidas e tratamentos mais dispendiosas [9, 13].

Segundo o Relatório Anual Epidemiológico de 2012, do Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças, a resistência antimicrobiana na Europa continua a aumentar, especialmente em bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, enquanto a situação parece mais estável em bactérias Gram-positivas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* [13].

Em Portugal, segundo o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, as resistências mais importantes são: *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), enterococos

### Capítulo III

resistentes à vancomicina, bactérias Gram-negativas produtoras de  $\beta$ -lactamase de espectro alargado e meningococos com susceptibilidade diminuída à penicilina [14, 15].

Segundo a *World Health Organization* (WHO), a resistência antimicrobiana, é um assunto que afeta a saúde pública global e necessita de ações urgentes. A implementação de programas integrados para a prevenção e controlo de bactérias resistentes, terão que passar pelo uso prudente de antibióticos tanto em meios hospitalares, comunidade, animais, como na agricultura [9]. Estes programas requerem a cooperação internacional, bem como um maior esforço a nível nacional [15]. Deste modo, as quatro linhas fundamentais da ação estratégica no combate à resistência antimicrobiana terão de passar pela vigilância, prevenção, investigação e cooperação internacional [15].

Ao longo dos anos, tem havido uma diminuição do número total de novos agentes antimicrobianos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) [16]. Sendo assim, é crescente a necessidade de descobrir novos agentes antimicrobianos, com diferentes mecanismos de ação para controlar a problemática da resistência antimicrobiana [17].

#### 3.1.1 - Novas perspetivas para a descoberta de novos fármacos antimicrobianos

Os novos compostos utilizados como fármacos antimicrobianos, devem respeitar preferencialmente algumas condições descritas na tabela 2.

Tabela 2 - Características de um Antimicrobiano Ideal (Adaptado de [18-20])

| Características de um Antimicrobiano Ideal   |
|--|
| Toxicidade seletiva, tóxico para os microrganismos mas não para o hospedeiro                   |
| Relativamente solúveis e quando estão diluídas nos fluidos corporais devem manter a sua função |
| Atividade microbicida em vez da microbiostática  |
| Um mecanismo de ação rápido e direcionado  |
| Permanecer ativa nos tecidos e fluidos corporais   |
| Boa relação custo/eficácia   |
| Complementa ou auxilia as defesas do hospedeiro  |
| Não devem ser propensos à aquisição de resistência   |
| Não causam alergias nem predisposição do hospedeiro para outras infeções                       |
| Várias vias de administração possíveis   |

## **Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioactiva de materiais têxteis para a área da saúde**

Os péptidos antimicrobianos destacam-se como agentes promissores [1, 21, 22], devido a algumas características que eles encerram:

- São compostos naturais [16, 23];
- Possuem ação imunomodulatória [18, 24];
- Tem ação neutralizadora sobre endotoxinas, prevenindo as complicações associadas às mesmas [18, 25];
- Possuem um amplo espectro de ação, tendo efeito em bactérias, vírus e fungos. [26-28];
- Exibem elevada atividade mesmo com baixas concentrações [25, 27];
- Possuem baixa propensão para o desenvolvimento de resistência, possivelmente devido ao seu mecanismo de ação ser distinto [16, 17, 23, 29, 30];
- O seu tamanho geralmente pequeno, a sua rápida e eficiente ação contra agentes microbianos e, muitos casos, a baixa toxicidade para os mamíferos [27, 30];
- Ação direta contra microrganismo, possibilitando a combinação com antimicrobianos convencionais a fim de promover um efeito aditivo ou sinérgico [18, 31];
- Em geral, os AMPs apresentam farmacocinética acelerada, exibindo um alta taxa de excreção e rápida depuração da circulação com conseqüente penetração em tecidos extravasculares, facilitando assim, o acúmulo nos tecidos de infeções [32].

Para além da potencialidade, existem também algumas desvantagens para o desenvolvimento dos AMPs como agentes antimicrobianos:

- Elevados custos na síntese, triagem e produção [16, 18, 31];
- Possível toxicidade sistémica e local [16, 24, 25, 31];
- Atividade reduzida baseada no sal, soro e sensibilidade para o pH [21, 31];
- Sensibilização e alergia após aplicação repetida [31]
- Susceptibilidade à proteólise, podendo originar resistência [16, 18, 21, 31, 33];
- Algumas questões farmacocinéticas e farmacodinâmicas [31].

É de referir que, no entanto, algumas destas desvantagens poderão ser ultrapassadas. Por exemplo, os estudos *in silico* permitem identificar e selecionar sequências de AMPs, levando à diminuição do tempo e do custo associados à sua síntese, triagem e produção [34]. A tecnologia recombinante permite que os AMPs sejam purificados, sintetizados e produzidos, na sua forma original ou com alguma modificação química (introdução de aminoácidos, acetilação ou amidação), permitindo a otimização de algumas das suas características, tais como aumento da biodisponibilidade e a resistência às proteases [27, 33, 35]. Os sistemas de entregas de fármacos, como a imobilização de AMPs em estruturas poliméricas (hidrogéis, nanoesferas, nanocápsulas), em biomateriais [25] ou o encapsulamento em lipossomas, poderão ser estratégias eficazes na melhoria da estabilidade e da redução da potencial toxicidade [16].

### 3.2 - Péptidos antimicrobianos

#### 3.2.1 - Caracterização e a sua classificação

Os AMPs são pequenas moléculas com atividade antimicrobiana, que diferem na sua massa molecular, composição de resíduos de aminoácidos (a.a), carga, estrutura tridimensional e características biológicas [27, 29]. Embora existam diferentes péptidos, a grande maioria caracterizam-se por serem péptidos pequenos (30-60 a.a), catiónicos (pI 8,9-10,7) e estáveis ao calor (100°C, a 15 minutos) [22, 30, 33]. A sua ação antimicrobiana é alargada, podendo provocar a inibição ou morte em diferentes organismos, tais como bactérias, tanto Gram-positivas como Gram-negativas, fungos, protozoários e vírus. Além disso, os AMPs podem atuar contra células eucariotas, como por exemplo em células tumorais. Estes péptidos com atividade antimicrobiana, encontram-se amplamente difundidos numa variedade de organismos incluindo vírus, fungos, bactérias, plantas e animais (insetos, peixes, anfíbios, aracnídeos, reptéis, pássaros e mamíferos). Em muitas espécies estes péptidos têm como função a defesa e proteção contra organismos patogénicos [27, 29], como se poderá ver a seguir.

Vários são os AMPs descobertos e a sua diversidade dificulta a sua classificação, pelo que têm surgido várias classificações na tentativa de agrupá-los. Segundo a base de dados *The Antimicrobial Peptides Database* os AMPs podem ser classificados tendo por base:

- A maquinaria biosintética - classificam os AMPs naturais como genes codificados e genes não codificados;
- A fonte biológica - consoante a sua fonte biológica os AMPs podem ser classificados em AMPs bacterianos (bacteriocinas), AMPs de plantas, AMPs de animais [36], AMPs sintéticos e AMPs provenientes de microrganismo geneticamente modificados [30]. Os AMPs provenientes de animais são subdivididos com base na origem da sua família, isto é, AMPs de insetos, anfíbios, peixes, reptéis, mamíferos, entre outros. As bacteriocinas, isto é, AMPs provenientes de plantas são ainda classificadas em diferentes classes (tabela 2) [36];
- As suas funções biológicas - classificam-se em antibacteriano, antiviral, antifúngica, inseticida, antitumoral, AMPs que cicatrizam feridas, entre outros;
- Nos alvos moleculares - classificam-se em duas famílias, os AMPs que têm como alvo a superfície celular e os AMPs que têm como alvo os compostos intracelulares;
- As suas propriedades moleculares - se não houver qualquer informação estrutural tridimensional os AMPs podem ser classificados tendo em conta as suas propriedades, tais como carga (AMPs catiónicos, aniónicos ou neutros), hidrofobicidade (AMPs hidrofóbicos, anfipáticos ou hidrófilos), tamanho (ultra-pequeno, médio e grande), topologia molecular (linear, *loops* e circular).

## Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioactiva de materiais têxteis para a área da saúde

- Na sua estrutura tridimensional (3D) - são classificadas em quatro famílias com base nos tipos de estrutura secundária que apresentam, isto é:  $\alpha$ -helicoidal ,  $\beta$ -folha,  $\alpha\beta$  e não  $\alpha\beta$  [36].

É também sugerida a classificação tendo como base a composição dos resíduos de a.a, tamanho e estrutura tridimensional, sendo os AMPs divididos em 4 grupos:

- Estrutura  $\alpha$ -hélice, como por exemplo cecropinas;
- Estrutura  $\beta$ -folha estabilizada por pontes dissulfureto entre resíduos Cisteína (Cys), como por exemplo  $\beta$ -defensinas humanas;
- Estrutura estendida, que muitas vezes possuem um único a.a predominante (arginina, triptofano ou resíduos de prolina em altas proporções), como por exemplo a indolicidina;
- Peptídeos com pontes dissulfureto formando estruturas *loop* [29, 37].

### 3.2.2 - Origem dos Péptidos antimicrobianos: procariontes, plantas, animais invertebrados e vertebrados

Como anteriormente referido, os AMPs são produzidos por uma variedade de organismos (figura 1) incluindo, vírus, fungos, bactérias, plantas, animais. Em muitas espécies, estes péptidos têm como função a defesa e proteção contra organismos patogénicos [27, 29, 30, 38].

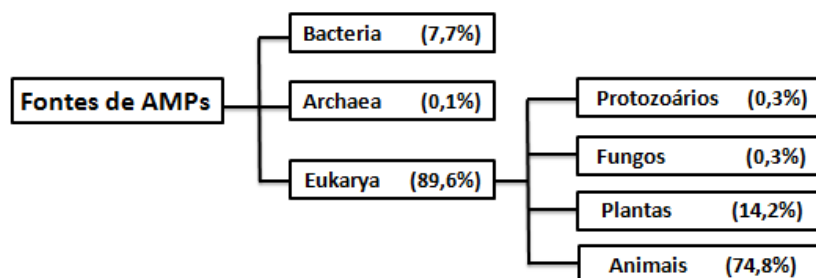


Figura 1 - Percentagem de AMPs segundo a Árvore Filogenética Universal de Carl Woese, 1977 (Adaptado de [39]).

#### 3.2.2.1 - Procariontes

Os AMPs das bactérias são designados por bacteriocinas e são produzidos pela maioria das bactérias. Estes péptidos foram dos primeiros a serem isolados e caracterizados [38], e têm propriedades antibacterianas, uma vez que destroem ou inibem o crescimento de outras bactérias, mas também de bactérias pertencentes à mesma espécie. (De realçar, que os produtores de bacteriocinas são imunes à sua própria toxina devido à co-expressão de uma proteína que lhes confere imunidade).

Em contraste com os AMPs das eucarióticas, que possuem uma função de defesa e proteção do hospedeiro, as bacteriocinas não têm esse objetivo. Por sua vez, as bacteriocinas têm como função a promoção e manutenção da biodiversidade microbiana, ou seja, funcionam como uma forma de seleção natural [17, 22, 38].

### Capítulo III

As primeiras bacteriocinas descritas foram as colicinas em meados de 1925, por André Gratia, que publicou um estudo descrevendo a capacidade da inibição do crescimento microbiano, promovida por uma espécie de *Escherichia coli* sobre outras bactérias da mesma espécie. Atualmente, já foram descritas várias bacteriocinas [40], porém a sua diversidade bioquímica tem dificultado a sua classificação. Por exemplo, ainda não existe consenso relativamente à classificação das bacteriocinas glicosiladas (*Sublancin* e *glycocin F*), assim como as bacteriocinas modificadas contendo ligações de enxofre nas ligações  $\alpha$ -carbono (Turicina CD). Assim sendo, a classificação das bacteriocinas ainda está em debate e diferentes classificações têm surgido ao longo dos anos [22]. Na tabela 3 encontram-se a classificação das bactérias segundo Wang, *et al* (2011).

Tabela 3 - Classificação dos AMPs das bactérias (Bacteriocinas) (Adaptado de [39])

| Bactérias Gram-positivas |                                    | Bactérias Gram-negativas |                     |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|---------------------|
| Classe                   | Designação                         | Classe                   | Designação          |
| Classe I                 | Lantibióticos                      | Classe I                 | Microcinas < 5kDa   |
| Classe II                | Não-Lantibióticos                  | Classe II                | Microcinas 5-10 kDa |
| Classe IIa               | <i>Pediocin-like peptides</i>      | IIa                      | Com ligação S-S     |
| IIb                      | Dois péptidos em cadeia            | IIb                      | Linear              |
| IIc                      | Péptidos circulares                | Classe III               | Colicinas > 10 kDa  |
| IId                      | <i>Non-pediocin-like peptides</i>  | -                        | -                   |
| Classe III               | <i>Péptidos grandes &gt; 10KDa</i> | -                        | -                   |

Os lantibióticos são bacteriocinas caracterizados pela inserção do a.a invulgar lantionina ou  $\beta$ -metil-lantionina e a necessidade de processamento pós-translacional para adquirir as suas formas ativas, porém, também podem conter outros a.a modificados invulgares, como por exemplo a D-alanina. Dentro dos Lantibióticos, até ao momento são conhecidas 11 subclasses, contudo estas contêm grandes variações estruturais e a sua subclassificação não se torna simples. A nisina, subtilina, turicina CD, lacticina 3147 são membros da classe I, sendo a nisina a que é melhor caracterizada. [22].

A nisina é um lantibiótico produzida pelo *Lactococcus lactis*, e tem sido utilizada como conservante de alimentos sem desenvolvimento significativo de resistência. Tem atividade antimicrobiana, mesmo em baixas concentrações, para algumas bactérias gram-positivas.

A mersacidina é uma bacteriocina que é produzida por *Bacillus* spp., exinido atividade bacteriana contra *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina [38].

## **Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioactiva de materiais têxteis para a área da saúde**

É de salientar que os AMPs de seres procariontes apresentam maior potência e especificidade, em comparação com os AMPs dos eucariotas, isto porque, o seu efeito antimicrobiano é atingido em concentrações nanomolares e o seu espectro de ação é muito estreito, isto é, são ativas contra apenas algumas espécies/géneros, enquanto que os AMPs de eucariotas são ativas em concentrações micromolares e o seu espectro de ação é mais alargado [22, 29].

### **3.2.2.2 - Plantas**

As plantas desenvolveram, ao longo da sua evolução, inúmeros mecanismos de defesa incluindo a produção de uma vasta gama de AMPs, ora expressos de forma constitutiva ora induzidos após o ataque de agentes patogénicos [29]. Os AMPs têm sido estudados em vários tecidos das plantas, provenientes de raízes, folhas, sementes e flores [41]. Os diferentes AMPs isolados dos diferentes tecidos das plantas podem ser subdivididos em 8 grupos [39]: as defensinas, tioninas [29], *lipid transfer proteins* (LTPs), *Havein-like* peptides, *knottin-like peptides*, péptidos ricos em glicina, *MBP-1 homologues*, *Cyclotides rotein* (*MBP1 myrosinase binding proteins* (MBP) [39, 41].

Os dois maiores grupos, e aqueles que até agora têm sido mais explorados nos tecidos das plantas são as tioninas e as defensinas e ambas apresentam, *in vitro*, atividade antibacteriana e antifúngica; o que é consistente com o papel de defesa tanto em folhas, flores, sementes e tubérculos [38].

### **3.2.2.3 - Animais Invertebrados**

Os AMPs foram descritos inicialmente em animais invertebrados, e só posteriormente nos vertebrados [30]. Nos animais invertebrados (insetos, aracnídeos, crustáceos, moluscos) têm sido isolados e caracterizados diferentes AMPs [23].

Os insetos representam a maior classe dentro do reino animal em termos de número de espécies [30] e a sua resistência a patogénicos tem certamente contribuído para a sua proliferação e diversidade [42]. Embora os insetos não tenham sistema imunitário adaptativo, estes possuem um sistema imunitário inato que visa a proteção contra microrganismos, sendo eles bactérias, fungos, parasitas eucariotas ou vírus. Os AMPs de insetos são conhecidos por desempenhar um papel importante em reações de defesa humoral. Os AMPs são sintetizados no corpo gordo (equivalente ao fígado dos mamíferos), durante a resposta contra os agentes patogénicos, e posteriormente secretados na hemolinfa [30].

Na década de 1980, a cecropina foi o primeiro AMPs  $\alpha$ -helicoidal isolado num inseto, *Hyalophora cecropia*, e a partir daí mais de 200 péptidos antimicrobianos foram identificados em insetos [23, 30]. As cecropinas são péptidos anfipáticos lineares de 3,4 kDa e demonstram atividade contra protozoários, bactérias e fungos [26].

### Capítulo III

A *Drosophila melanogaster*, vulgarmente conhecida como mosca da fruta, serviu como modelo em vários trabalhos e permitiu a descoberta de várias estratégias do sistema imunológico dos insetos, tais como a descoberta de recetores de reconhecimento a agentes patogénicos (*Toll-like receptors*) e uma melhor compreensão do mecanismo de produção de AMPs em resposta à inoção de patogénicos [26, 38]. Neste inseto, após o contacto com o agente invasor, existe nas células da gordura corporal uma indução dos genes que codificam os AMPs para a produção de vários AMPs, tais como drosomicina, *metchnikowin*, cecropina, dipterocinas, drosocina, atacna. Os dois primeiros, drosomicina e *metchnikowin* possuem atividade antifúngica, enquanto que os restantes apresentam ter atividade antibacteriana [26].

Os AMPs dos insetos partilham características comuns tais como baixa massa (< 5 kDa), carga positiva em pH fisiológico [42], contêm entre 34-46 resíduos, com exceção das defensinas das abelhas com 51 resíduos [26]. Os AMPs dos insetos podem ser classificados em cinco grupos principais, com base nas suas sequências de a.a e atividades antibacterianas, sendo elas: cecropinas, defensinas de insetos, péptidos ricos em prolina, péptidos ricos em glicina e lisozimas [30].

No ambiente marinho, em especial nos invertebrados marinhos dependem exclusivamente de mecanismos de imunidade inata para a defesa hospedeiro. A imunidade inata dos invertebrados marinhos inclui repostas humoral (presença de agentes antimicrobianos presentes em células do sangue e do plasma, juntamente com reações, tais como coagulação da hemolinfa ou a melanização) e celular (mediada por células dos hemócitos). Na tabela 4, estão representados alguns AMPs de alguns animais invertebrados marinhos.

Tabela 4 - Exemplo de alguns AMPs, distribuição, atividade antimicrobiana e origem (Adaptado de [43])

| AMPs/Família AMPs | Distribuição              | Atividade  | Origem                   |
|-------------------|---------------------------|------------|--------------------------|
| Defensina         | Tachypleus tridentatus    | G+, G-     | Hemócitos                |
| Defensina         | Na classe Bivalvia        | G+, G-, F  | Hemócitos                |
| Clavaninas        | Styela clava              | G+, G-, F  | Hemócitos                |
| Defensina         | Na subclasse Pteriomorpha | G+, G-     | Hemócitos/guelras /manto |
| Dolabellanina-B2  | Dolabella auricularia     | G+, G-, F  | Corpo                    |
| Hiastatina        | Hyas araneus              | G+, G-     | Hemócitos                |
| Mitilinas         | Na classe Bivalvia        | G+, G-, F  | Hemócitos                |
| Mitimicina        | No género Mytilus         | F          | Hemócitos                |
| Miticina          | Na classe Bivalvia        | G+ (G-, F) | Hemócitos                |

## Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioactiva de materiais têxteis para a área da saúde

|                      |                               |           |           |
|----------------------|-------------------------------|-----------|-----------|
| <i>Polyphemusins</i> | <i>Limulus polyhemus</i>      | G+, G-,   | Hemócitos |
| Taquicitina          | <i>Tachypleus tridentatus</i> | G+, G-, F | Hemócitos |
| Taquiplesinas        | Na família Limulidae          | G+, G-, F | Hemócitos |
| Taquistatinas        | <i>Tachypleus tridentatus</i> | G+, G-, F | Hemócitos |

G+: Bactérias Gram-positivas, G-: Gram-negativas e F: fungos.

### 3.2.2.4 - Animais Vertebrados

Os AMPs têm sido isolados a partir de várias espécies de vertebrados, incluindo peixes, anfíbios, e mamíferos, que indicam que, mesmo na presença de uma resposta imune adaptativa, estes péptidos têm um papel importante na defesa do hospedeiro. Nos animais vertebrados, os genes que codificam AMPs são expressos em numerosos tecidos e diferentes tipos de células [30].

Erspamer e seus colaboradores, no início da década de 1970 realizaram estudos para a caracterização funcional e estrutural de um grande número de moléculas bioativas presentes em anfíbios, levando à descoberta de moléculas com atividade hipotensora e antimicrobiana [44]. Nessa mesma época, Csordas e Michl identificaram a bombina, um péptido contendo 24 resíduos de aminoácidos, com atividade antimicrobiana e hemolítica proveniente da secreção do anuro da espécie *Bombina variegata* [45]. Por volta de 1987, Zasloff isolou da secreção da pele do sapo africano, *Xenopus laevis*, uma molécula designada como magainina [46]

As magaininas  $\alpha$ -helicoidais são AMPs prototípicos de anfíbios, com forte atividade na permeabilização da membrana em bactérias Gram positivas e negativas, fungos, leveduras e vírus. As relação estrutura-atividade (REA) e o mecanismo de ação da magainina têm sido extensivamente estudadas [29], e estes péptidos têm posteriormente servido como modelo para o desenvolvimento do primeiro (embora infrutífero) tratamento clínico com AMPs.

Nas rãs da América do Sul, também foram isolados AMPs na sua pele e designados por dermaseptinas com atividades antibacterianas e antifúngicas. Para além da presença na pele, os AMPs dos anfíbios também são produzidos na mucosa do estômago, o que indica um papel na proteção contra agentes patogénicos ingeridos. Exemplos mais bem caracterizados são no sapo asiático, a buforina I e burofina II.

Nos mamíferos, AMPs estão presentes em células fagocíticas, em superfícies corporais, tais como pele e mucosas, e em secreções e fluidos corporais, tais como suor, saliva, urina e leite materno. Os AMPs funcionam como parte integrante da primeira linha de defesa contra uma vasta gama de microrganismos patogénicos, incluindo bactérias, vírus e fungos. Os AMPs, em especial os péptidos catiónicos, para além da atividade antimicrobiana, são-lhe também

## Capítulo III

reconhecidas funções imunomoduladoras, estando envolvidas no controlo da inflamação, que serve para o recrutamento de uma variedade de outros mecanismos microbicidas.

As defensinas de vertebrados têm a.a arginina que lhes confere a natureza catiónica e a sua massa molecular ronda os 3,5 a 6 kDa[47]. Os resíduos de cisteína que entram na constituição das defensinas e que permitem a formação de 3 ou, eventualmente, 4 pontes dissulfídicas, permitem a sua divisão em 3 classes, baseadas nas suas diferenças estruturais:  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\theta$  - defensinas [33, 48, 49].

Nos mamíferos, as  $\alpha$ -defensinas possuem 29-35 aminoácidos de comprimento e 3 pontes dissulfídicas entre os resíduos 1-6, 2-4 e 3-5, formando uma estrutura terciária do tipo folha- $\beta$  antiparalela contendo moléculas catiónicas[48]. Nos humanos podemos considerar 6 membros nesta classe das defensinas, 4 dos quais são nomeados por péptidos de neutrófilos humanos (HNP-1 a 4, do inglês, *human neutrophil peptides*), uma vez que foram isolados dos grânulos dos neutrófilos, e os outros 2 são nomeados HD-5 e HD-6 (do inglês, *human defensins*), sendo isolados dos grânulos das células Paneth do intestino delgado e das células epiteliais do sistema genital feminino. Já as  $\beta$ -defensinas possuem 36-42 a.a ao longo do comprimento da cadeia peptídica, ou seja, são ligeiramente maiores do que a classe anterior, e 3 pontes dissulfídicas entre os resíduos 1-5, 2-4 e 3-6, formando uma estrutura terciária muito semelhante às defensinas- $\alpha$ . Nos humanos podemos considerar mais de 28 membros desta classe, das quais podemos referir a HBD-1, -2 e -3 (do inglês, *human beta-defensin*). A HBD-1 é expressa pelas células epiteliais, por exemplo no trato respiratório, pâncreas, rim e sistema genital. A HBD-2 é expressa pela pele, células epiteliais, leucócitos e medula óssea. A HBD-3 é expressa maioritariamente pela pele e sistema respiratório. Tanto a HBD-2 ou a HBD-3 induzem estímulos inflamatórios quando em contacto com agentes patogénicos. Outros exemplos de defensinas- $\beta$  são as isoformas do epidídimo HBD-4, -5 e -6, que são expressas pelo sistema genital masculino. Em contrapartida, as defensinas- $\theta$  são apresentadas como moléculas de estrutura esférica[17].

Nos humanos, a LL-37 é uma catelicidina (e única caracterizada, sendo derivada da proteína antimicrobiana catiónica de 18kDa (CAP18, do inglês, *18-kDa cationic antimicrobial protein*), e expressa por leucócitos e células epiteliais dos testículos, pele e sistemas respiratório e gastrointestinal[39]. A LL-37 é um péptido com 37 resíduos e tem estrutura linear, já que não possui resíduos cisteína. Em meio hidrofílico, adota uma conformação de espiral aleatória e em meio hidrofóbico, uma estrutura hélice- $\alpha$ . Este péptido apresenta atividade contra bactérias Gram positivas e Gram negativas, podendo atuar por vários mecanismos distintos e apresentando ainda outras funções ao nível do sistema imunitário[17, 50].

### 3.2.3 - Atividade antimicrobiana dos AMPs

Os AMPs exibem propriedades antimicrobianas tanto em vírus, como fungos e bactérias, sendo o seu mecanismo de ação diferenciado para os diferentes microrganismos [38].

### 3.2.3.1 - Atividade antiviral

OS AMPs catiónicos demonstram maior capacidade na inibição de infeções virais e o seu mecanismo de ação parece estar relacionado com o processo de adsorção e a sua entrada viral, ou, através do efeito direto sobre o envelope viral (tabela 5) [38].

Tabela 5: Alguns mecanismos de ação dos AMPs com atividade antiviral e o péptido correspondente.

| Mecanismo de ação                      | Péptido             | Estrutura              | Fonte (s)            | Vírus             |
|--|---------------------|------------------------|----------------------|-------------------|
| Alvo celular                           | Magainina           | $\alpha$ -hélice       | Sapo                 | HSV               |
|  | Cecropina           | $\alpha$ -hélice       | Inseto               | HSV               |
|  | Melitina            | $\alpha$ -hélice       | Abelha               | HSV e Junin vírus |
|  | Defensina           | $\beta$ -folha         | Humano, coelho       | HIV               |
| Supressão da expressão do gene viral   | Magainina           | $\alpha$ -hélice       | Sapo                 | HIV               |
|  | Cecropina           | $\alpha$ -hélice       | Inseto               | HIV               |
| Supressão da síntese da proteína viral | Cecropina           | $\alpha$ -hélice       | Inseto               | Junin vírus       |
| Liga-se à Glicoproteína GP120          | $\theta$ -defensina | $\beta$ -folha cíclico | Primata, humano      | HIV               |
|  | Polyphemusin        | $\beta$ -folha         | Caranguejo-ferradura | HIV               |
| Liga-se à glicoproteína Gb             | $\theta$ -defensina | $\beta$ -folha cíclico | Primata, humano      | HSV               |
| Fusão vírus-célula                     | Taquiplesina        | $\beta$ -folha         | Caranguejo-ferradura | HIV               |
| Alvo é membrana / glicoproteína viral  | Indolicidina        | Alargado               | Bovino               | HSV               |
| Inibe a integrase                      | Indolicidina        | Alargado               | Bovino               | HIV               |
| Envelope viral                         | Taquiplesina        | $\beta$ -folha         | Caranguejo-ferradura | VSV e IAV         |
| Atividade na interface vírus-célula    | Lactoferricina      | $\beta$ -Turn          | Bovina, humana       | Papillomavirus    |
| Bloqueia o sulfato de heparano         | Lactoferricina      | $\beta$ -Turn          | Bovina, humana       | HSV               |

HIV: vírus da imunodeficiência humana, HSV: Virús Herpes Simples, VSV: Vírus da estomative vesicular, IVA: Vírus da Infuenza A

### 3.2.3.2 - Atividade antifúngica

O mecanismo de ação dos AMPs em fungos foi descrito pela primeira vez como envolvendo a lise das células fúngicas ou interferindo com a síntese da parede celular dos fungos. No entanto, com o aumento do número de péptidos conhecidos como antifúngicos, foram identificados novos mecanismos de ação (tabela 6) [38], como por exemplo a interferência com o ciclo celular em fungos [31]. É de salientar que os péptidos antifúngicos, principalmente os isolados de plantas, tendem a ser relativamente ricos em a.a polares e neutros, sugerindo uma relação estrutura atividade (REA) original [38].

Tabela 6 - Mecanismos de ação de alguns AMPs com atividade antifúngica (Adaptado de [38]).

| Mecanismo de ação                                     | Péptido           | Estrutura            | Fonte (s)       | Organismo (s) alvo                    |
|---|-------------------|----------------------|-----------------|---------------------------------------|
| Permeabilização                                       | Melitina          | $\alpha$ -hélice     | Abelha          | <i>Candida albicans</i>               |
|   | PMAP-23           | $\alpha$ -hélice     | Suíno           |                                       |
| Lise  | Magainina         | $\alpha$ -Hélice     | Sapo            | <i>Candida. albicans</i>              |
|   | <i>Brevinin-1</i> | $\alpha$ -Hélice     | Sapo            | <i>Batrachochytrium dendrobatidis</i> |
| Liga-se ao ergosterol/colesterol da membrana          | <i>Cecropina</i>  | $\alpha$ -Hélice     | Inseto          | <i>Aspergillus fumigatus</i>          |
| Permeabilização e/ ou de lise                         | Defensina         | $\beta$ -folha       | Mamíferos       | <i>Candida albicans</i>               |
| Alvo é a actina do citoesqueleto                      | Pn-AMP 1          | $\beta$ -folha       | Plantas         | <i>C. albicans, S. cerevisiae</i>     |
| Alvos são as mitocôndrias                             | Histatina         | Rico Histidina       | Humano, primata | <i>C. albicans</i>                    |
| Alvo desconhecido, mas com localização citoplasmática | Tenecin-3         | <i>Extended turn</i> | Inseto          | <i>C. albicans, A. fumigatus</i>      |

### 3.2.3.2 - Atividade antibacteriana

Nas bactérias os AMPs podem levar à disrupção da membrana resultando na sua lise celular, ou alternativamente, com a interação com a membrana levar à formação de poros transitórios e ao transporte dos péptidos para dentro da célula podendo eles entrar e levar ao contacto com alvos intracelulares. Também existem péptidos que são transportados ativamente para dentro da célula, onde os AMPs poderão ter múltiplos alvos, podendo ligar-se

## Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioactiva de materiais têxteis para a área da saúde

ao DNA, RNA e proteínas, inibir a síntese da parede celular, DNA, RNA ou a síntese proteica, etc. [17, 51].

O mecanismo exato da ação dos AMPs como antibacteriano ainda é motivo de controvérsia [25], porém independentemente do seu alvo de ação, todos os AMPs catiónicos interagem com a membrana citoplasmática das bactérias [38]. Assim sendo, inicialmente os AMPs catiónicos (carregados positivamente) são electrostaticamente atraídos para as membranas das bactérias que estão carregadas negativamente. Após a ligação ao fosfolípido da membrana, o AMPs sofrem mudanças conformacionais adotando uma estrutura anfipática, adaptando-se às condições específicas na interface membrana-água. (A maioria dos AMPs apenas assumem a sua estrutura anfipática após a interação com a membrana, uma vez que não é a estrutura mais favorecida em água) [25]. Entretanto, os fenómenos que ocorrem na superfície da membrana e o mecanismo pelo qual os péptidos permeabilizam a membrana bacteriana e a forma como exercem a sua atividade antimicrobiana ainda não estão completamente definidos, e vários modelos têm sido propostos para descrever a interação entre os péptidos e as bicamadas lipídicas, como demonstra o figura 2.

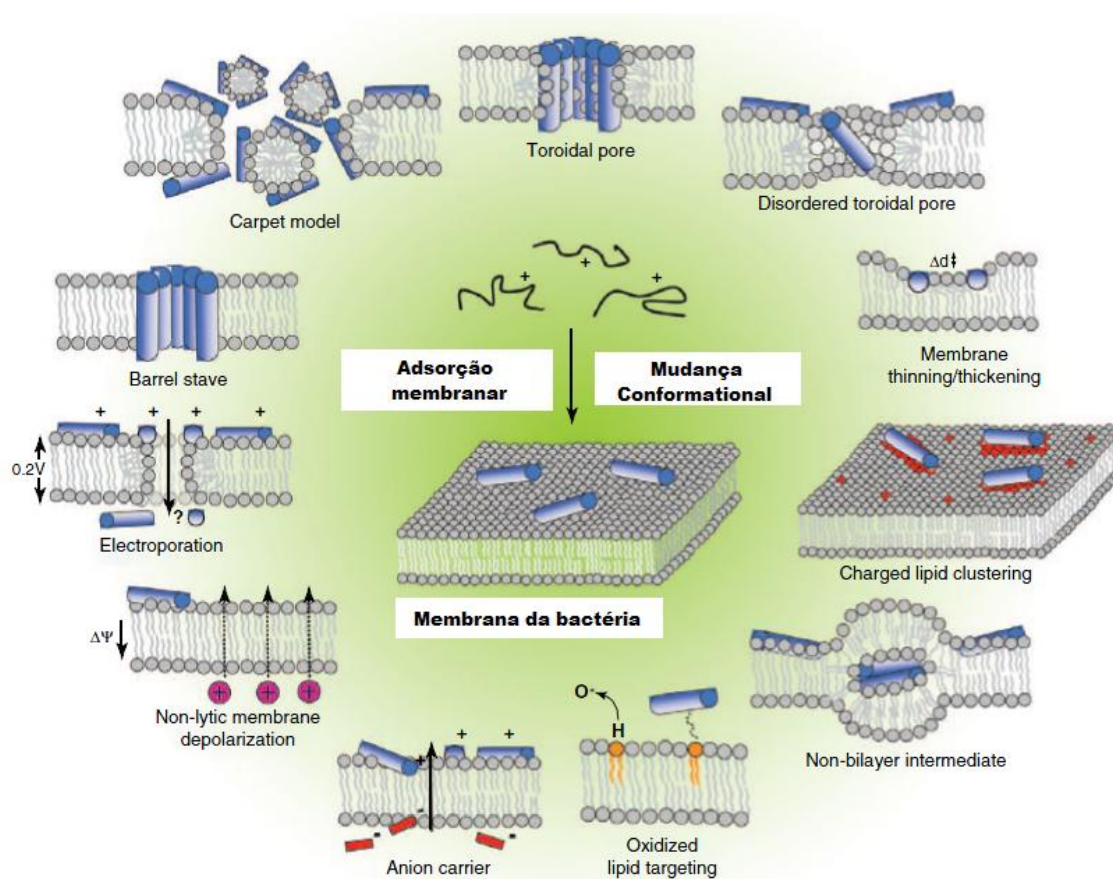


Figura 2 - Possíveis mecanismos que ocorrem na membrana citoplasmática de bactérias após o AMP entrar em contato com esta membrana. Note-se que tais acontecimentos não são necessariamente exclusivos uns dos outros (Adaptado de [50]).

### Capítulo III

Dos vários mecanismos propostos para os AMPs, como mostra a figura 2, os três modelos que têm maior aceitação na comunidade científica são: o modelo tapete (em inglês, *carpet model*), o modelo de poro toroidal (em inglês, *Toroidal pore*) e o modelo barril (em inglês, the *barrel-stave*) (tabela 7).

Tabela 7 - Modelos Propostos para a permeabilização da membrana em bactérias (Adaptado de [25])

|   | Ilustração | Descrição   |
|---|------------|---|
| Modelo Tapete<br>(Carpet-model)               |            | <p>Os AMPs interagem continuamente com a porção externa dos fosfolípidos. Os péptidos são atraídos electrostaticamente, ligando-se à superfície da membrana formando uma estrutura de tapete. Ou seja, os monómeros alinham-se na superfície da membrana fazendo com que a face hidrofílica fique frente aos fosfolípidos. Em seguida, ocorre uma re-orientação dos resíduos hidrofóbicos em direção à região hidrofóbica da membrana, com a posterior formação dos poros transitentes e desintegração da membrana.</p> <p>Exemplos de AMPs: Dermaseptina S, cecropina, caerina e ovispirina.</p> |
| Modelo Poro toroidal<br>(Toroidal-pore model) |            | <p>Baseia-se na ligação dos péptidos, em sua forma monomérica, à membrana plasmática, com subsequente inserção na membrana para a formação de poros e, por fim, no recrutamento progressivo dos monómeros, gerando agregação, a qual causa aumento no diâmetro do poro formado.</p> <p>Exemplos de AMPs: magainina, protegrina, LL-37 e MSI-78 .</p>  |
| Modelo Barril<br>(Barrel-stave model)         |            | <p>As regiões do péptido hidrofóbico alinham-se com as cadeias acil dos lípidos da membrana, enquanto as regiões peptídicas hidrofílicas formam a superfície interna do canal de poros. Embora amplamente vistos como protótipos para péptidos indutores de poros, este modelo é observado num número restrito de exemplos.</p>   |

## **Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioactiva de materiais têxteis para a área da saúde**

Outro modelo conhecido como modelo Shai-Matsuaki-Huang incorpora os três modelos acima, que incluem modelos de interação do péptido com a membrana, o rompimento da membrana, a difusão do fluido intracelular e a focalização de alvos intracelulares pelos péptidos. O modelo propõe a interação do péptido com a membrana, seguido pelo deslocamento de lípidos, alteração da estrutura da membrana e, em determinados casos a entrada do péptido no interior da célula-alvo. Acredita-se que ocorra aumento da força iônica, o que em geral das interações de carga eletrostática necessária para a interação inicial [29].

### **3.2.4- Produção de AMPs**

Em geral, existem 3 formas distintas para a obtenção dos AMPs: isolando os péptidos diretamente das suas fontes naturais, por síntese química ou por expressão recombinante.

O isolamento de AMPs diretamente das suas fontes naturais, isto é, de bactérias, fungos e animais, tem inúmeros inconvenientes, não só porque as suas concentrações nos organismos são muito baixas, mas também porque o seu isolamento iria demorar muito tempo, além do potencial impacto ambiental negativo com todos os solventes utilizados, e, sem esquecer também os custos inerentes que seriam bastante elevados. Desta forma, a extração direta não é considerada um bom método para obter quantidades elevadas de AMPs, embora alguns péptidos sejam obtidos diretamente das suas fontes, como é o caso das *Cyclotides* que são isoladas de plantas.

A síntese química de AMPs permite que a sua produção seja natural, sintética ou semi-sintética. No entanto, os custos são também considerados elevados, principalmente para péptidos que têm ligações dissulfureto. Por outro lado, alguns AMPs mostram complexas modificações pós-translacionais, como brominações ou glicosilações. Assim sendo, a síntese química não é considerada uma boa solução para a produção em larga escala, ficando restringido para AMPs sem modificações pós-translacionais e com baixo teor em Cys.

Os avanços na tecnologia recombinante de DNA têm fornecido uma oportunidade para a produção de AMPs em maiores quantidades. Esta tecnologia permite a clonagem de genes estranhos para vetores específicos para a expressão em células hospedeiras (podendo ser tanto eucarióticas como procarióticas). Este tem sido considerado o método mais eficaz, tendo em consideração o tempo e o seu custo. Além disso, os péptidos produzidos usando técnicas de biologia molecular conseguem expandir as suas aplicações, assim como aumentar o conhecimento do seu mecanismo de ação. Têm sido usados diferentes hospedeiros para a sua produção, dos quais se destacam as bactérias (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Propionibacterium freudenreichii*) e as leveduras (*Saccharomyces cerevisiae* and *Pichia pastoris*). Mais recentemente as plantas têm emergido como hospedeiras promissoras na produção de AMPs, uma vez que as plantas geneticamente modificadas podem ser usadas diretamente para o controlo microbiano simplesmente expressando o péptido na cultura desejada, sem a necessidade de purificar o péptido [51].

### 3.2.5- Aplicações / Possíveis aplicações

O potencial dos AMPs é enorme e poderão ser várias as estratégias para a sua aplicação na resistência antimicrobiana. Os AMPs poderão atuar como agentes antimicrobianos individuais ou em combinação com outros fármacos já existentes (antibacterianos, antivirais, antifúngicos), de modo a potenciar um efeito aditivo ou sinérgico relativamente aos convencionais. Os AMPs também poderão atuar como agentes neutralizantes de endotoxinas para prevenir complicações fatais associadas aos fatores de virulência das bactérias, ou então atuar como agentes imuno-estimulantes com o objetivo de aumentarem a imunidade inata do hospedeiro [31].

Desta forma, os AMPs poderão ter inúmeras aplicações, que não se restringem apenas à conceção de novos fármacos. Tem-se a este nível, as aplicações médicas, veterinárias, ambientais e industriais.

Dentro das possíveis aplicações médicas dos AMPs destacam-se:

- Agentes promissores na prevenção e tratamento de doenças oculares/Infeções oculares, bem como no revestimento antimicrobiano para lentes de contacto [52, 53];
- Através do revestimento antimicrobiano em materiais poliméricos, como implantes e cateteres para a prevenção da colonização bacteriana e da formação do biofilme bacteriano nas superfícies dos implantes [25]. Por exemplo, Kazemzadeh-Narbat e seus colaboradores realizaram um estudo em que o AMP era imobilizado na superfície do titânio e que por meio do revestimento de multicamadas existia uma libertação controlada dos péptidos. O revestimento de libertação controlada e sustentada de AMPs foi altamente eficaz contra bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*) e Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa*), e não se observou qualquer citotoxicidade nas células (osteoblastos MG-63). Este trabalho permitiu concluir que a montagem em multicamada poderá ser uma abordagem para impedir a infeção perimplante em ortopedia, sem ser tóxico para as células hospedeiras [54];
- Através da funcionalização de matérias têxteis, por exemplo, aplicação em válvulas cardíacas, meias para pés diabéticos, gazes de feridas crónicas [25], preservativos para limitar a propagação de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo a Neisseria, Clamídia, HIV, HSV [29];
- Cicatrização de feridas, tratamento da fibrose, acne, doença de Crohn [29, 55];
- Adjuvantes ou novos fármacos anti tumorais [55]
- Tratamento da candidíase vaginal utilizando o péptido (CKPV)<sub>2</sub> derivado do  $\alpha$ -MSH e o P-113 derivado da Histatina 5 [16];
- Os AMPs, nomeadamente HBD-2, podem ser importantes para a defesa imune inata contra infeções intra-uterinas GBS durante a gravidez [56];

## **Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioactiva de materiais têxteis para a área da saúde**

- Utilizados como radioisótopos para a deteção de infeções. Recentemente, o <sup>99m</sup>Tc-UBI29-41, um isótopo da ubiquidina, tem demonstrado capacidades promissoras como radiofarmaco na imagiologia. Lupetti e seus colaboradores, utilizando esse isótopo conseguiram distinguir uma infeção e o processo inflamatório em diferentes animais de laboratório [32, 57]

Como aplicações veterinárias pode referir-se:

- O tratamento contra a leishmaniose canina, uma vez que Luque-Ortega e seus colaboradores, utilizando a Histatina 5 (que é um AMP da saliva humana, em que o alvo nos fungos são as mitocôndrias) concluíram que este AMP provocava danos temporários e limitados à membrana plasmática dos parasitas (*Leishmania*) e produzia um colapso bioenergético, causado essencialmente pela diminuição da síntese de ATP, por parte do parasita [58];
- Efeitos preventivos contra doenças dentárias em animais, por exemplo, em cães e na mastite em vacas [22].

Em termos de aplicações ambientais e industriais destacam-se:

- Na indústria cosmética, uma vez que a sua presença natural na pele, unhas e cabelo do ser humano, permite inferir que o contacto direto com a pele poderá existir uma garantia de biocompatibilidade e não-toxicidade[1]. Por exemplo na conceção de cremes para a dermatite atópica, psoríase, rosácea, acne [29];
- Na conceção de detergentes com propriedades antimicrobianas para a higienização de superfícies (Nicole, et al, 2011);
- Na industria alimentar para a conservação de alimentos. Por exemplo a nisina é a única bacteriocina aprovada para aplicações alimentares sendo considerada segura pela FDA, Food and Agriculture Organization (FAO) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Na Europa foi incluída na lista de aditivos alimentares, onde foi atribuído o número E234 [40]. A pediocina PA-1 é outra bacteriocina usada em alguns países como conservante alimentar, embora não seja reconhecida a sua utilização na União Europeia nem nos EUA;
- Uso de AMPs, como bioinseticidas, em vez dos pesticidas, para o controlo de pragas de microrganismos [41, 59].

## 4 - Aplicação Experimental

### 4.1 - Objetivo

Considerando que:

- A aplicação de acabamentos antimicrobianos em materiais têxteis é uma área de investigação muito atual, que pretende minimizar o aparecimento de infeções e, simultaneamente, a deterioração dos materiais têxteis.
- O algodão é uma das fibras naturais mais importantes na indústria têxtil, sendo essencialmente celulose ( $\approx 95\%$ ). As fibras de celulose têm uma vasta aplicação no campo dos têxteis médicos, devido as suas características únicas, tais como humidade elevada e adsorção de líquidos, baixo conteúdo de impurezas, propriedades anti-estáticas, boas propriedades mecânicas, biocompatibilidade e biodegradabilidade. No entanto, o Algodão é uma excelente superfície para o crescimento e desenvolvimento de microrganismos. Devido à estrutura molecular e uma grande superfície ativa, as fibras de célula são também uma boa matriz para desenvolver materiais bioativos e biocompatíveis, sendo um material atraente para a funcionalização antimicrobiano. A modificação da superfície das fibras da celulose é atualmente considerada a melhor maneira para fornecer a funcionalidade de têxteis para o uso em aplicações médicas [60];
- Existe uma necessidade permanente de se obterem soluções eficazes, ecológicas e não-tóxicas [61] e a utilização de substâncias de natureza peptídica, AMPs, que são defesas naturais de todos os organismos vivos, permite inferir sobre o seu potencial enquanto substâncias eficazes, duráveis e não tóxicas e, principalmente, com reduzida probabilidade de aquisição de resistência por parte das bactérias [29].

Os principais objetivos deste trabalho consistem no desenvolvimento de materiais têxteis à base de algodão com propriedades antimicrobianas obtidas por processos biotecnológicos que utilizam um AMP, a Cys-LC-LL-37, e na avaliação qualitativa da atividade antibacteriana deste péptido.

## 4.2 - Materiais

A tabela 8 indica os reagentes (caracterização e respetivo fabricante) e equipamentos (marca e modelo)

Tabela 8 - Reagentes (fórmula química e marca) e equipamentos e materiais de uso corrente em laboratório (marca e modelo) usados no trabalho experimental.

| Reagentes  | Fórmula química           | Marca             | Equipamento              | Marca                          | Modelo      |
|--|---------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------|
| Acetato de sódio tri-hidratado                           | $C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$ | Riedel-deHaen®    | Aparelho de tingir       | Mathis®                        | BFA12       |
| Ácido clorídrico   | HCl                       | Riedel-deHaen®    | Autoclave                | Advantage Lab®                 | ALO2-03-100 |
| Brometo de sódio   | NaBr                      | Sigma®            | Balança analítica        | Kern®                          | 770         |
| Cloreto de Sódio   | NaCl                      | Panreac®          | Balança analítica        | Sartorius®                     | CP225D      |
| Cys-LC-LL-37   | (1)                       | Eurogentec®       | Densímetro               | Biomérieux®                    | Densimat    |
| Fosfato trissódico dodecahidratado                       | $Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$   | Merck®            | Elmendorf Tearing Tester | Thwing - Albert Instrument CO® | -           |
| Hidróxido de sódio                                       | NaOH                      | Panreac®          | Estufa                   | WTB®                           | Blinder     |
| Hipoclorito de sódio                                     | NaOCl                     | Panreac®          | Espectrofotómetro        | UNICAM                         | 300         |
| Nutrient Agar  | -                         | Fluka Analytical® | Medidor de pH            | Mettler Toledo®                | Seven easy  |
| Nutrient Broth   | -                         | Fluka Analytical® | Placa de agitação        | Labinco®                       | LD-40       |
| Reagente de Ellman (5,5'-ditiobis (2 ácidonitrobenzoico) | $C_{14}H_8N_2O_8S_2$      | Sigma Aldrich®    | Vórtex                   | Heidolph®                      | Reax top    |
| TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl radical)     | $C_9H_{18}NO$             | Sigma Aldrich®    | -                        | -                              | -           |
| Tryptic Soy Broth  | -                         | Fluka Analytical  | -                        | -                              | -           |
| Detergente WOB   |                           | Bayer             |                          |                                |             |

(1) Sequência da Cys-LC-LL-37: Cys-LC-Leu-Leu-Gly-Asp-Phe-Phe-Arg-Lys-Ser-Lys-Glu-Lys-Ile-Gly-Lys-Glu-Phe-Lys-Arg-Ile-Val-Gln-Arg-Ile-Lys-Asp-Phe-Leu-Arg-Asn-Leu-Val-Pro-Arg-Thr-Glu-Ser-OH

### 4.3 - Métodos

#### 4.3.1 - Funcionalização do Algodão

Neste trabalho para a funcionalização do algodão realizou-se a técnica por esgotamento, como método de aplicação simples e direta do péptido Cys-Lc-LL-37.

Inicialmente preparou-se a ativação da superfície do algodão da seguinte forma:

- Preparou-se uma solução com 0,0125% (m/v) de TEMPO e 0,125% (m/v) de NaBr;
- Adicionou-se à solução anterior 3,2% (v/v) de NaOCl;
- Mediu-se o pH da mistura e acertou-se, com HCl 0,5M ou NaOH 0,5M, para o pH final de 10,5;
- Mergulharam-se as amostras (previamente lavadas, secas e ajustadas ao peso de 2 g) em 50 mL do banho da solução anterior e deixaram-se por um período de tempo de 60 minutos, sob agitação e à temperatura ambiente;
- Concluído o período de ativação da superfície do algodão, e antes das amostras terem sido retiradas do banho, mediu-se e acertou-se novamente o pH do banho para pH 7.
- Posteriormente, as amostras foram lavadas com água destilada e sob agitação, por um período de 15 minutos, de acordo com o procedimento descrito por Gomes A.P. *et al* (2010) [62] e Fukuzumi H. *et al* (2010)[63]. Após a lavagem, as amostras de algodão foram submetidas ao processo de funcionalização por esgotamento.

A funcionalização do material por esgotamento foi realizada da seguinte forma:

- Preparou-se em água destilada diferentes soluções do péptido Cys-LC-LL-37 (3 µg, 5 µg e 7 µg) de acordo com a relação ao banho de (1:50) (1g de tecido em 50 mL de solução bioativa);
- As amostras foram incubadas no aparelho tingir Mathis, durante 60 minutos a 80° C e a agitação de 50 rpm;
- Em seguida, lavaram-se todas amostras num Detergente WOB (1g/L de solução), em quatro ciclos de lavagem a 40°C em 60 minutos.

#### 4.3.2 - Avaliação da eficácia da funcionalização - Ensaio do reagente de Ellman

Para averiguar a eficácia do processo de funcionalização efetuou-se o ensaio do reagente de Ellman, para determinação quantitativa dos grupos tiol livres presentes nas amostras.

O ácido 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzoico), também conhecido como DTNB, é um corante que ao reagir com os grupos sulfidrílo livres presentes numa solução aquosa emite uma coloração amarelo/alaranjada (ácido 2-nitro-5-thiobenzoico). Deste modo, o reagente de Ellman é muito útil para a determinação e quantificação destes grupos, devido à sua especificidade de reação para grupos -SH. O DTNB reage com os grupos sulfidrílos livres, dando origem a duas

## **Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioactiva de materiais têxteis para a área da saúde**

moléculas: um composto dissulfídrico e um composto corado, o ácido 2-nitro-5-thiobenzoico ou TNB[64].

Para o ensaio do reagente de Ellman realizou-se da seguinte forma:

- Retirou-se 250 $\mu$ L das soluções dos vários banhos (antes e depois da funcionalização) e adicionou-se 2,50 ML de fosfato de sódio e 50,0 mL do reagente de Ellman;
- Agitaram-se os tubos e ficaram a incubar à temperatura ambiente durante um período de 15 minutos;
- Para cada solução, mediu-se a absorvância a 412 nm para cada solução.

O método colimétrico realizado através da medição da absorvância (a 412nm) antes e depois da funcionalização da amostra e estimam-se a quantidade de grupos sulfidrilos por meio de curvas de calibração (concentrações conhecidas de Cys).

### **4.3.3 - Ensaio de controlo de qualidade das amostras funcionalizadas**

De modo a verificar se as amostras funcionalizadas mantêm a resistência inicial, e se após a funcionalização o composto adicionado às fibras resiste à lavagem as amostras foram submetidas a ensaios de controlo de qualidade. Especificamente o ensaio de resistência ao rasgo, para avaliar se a imobilização do péptido no material têxtil altera as suas propriedades físicas, e o ensaio de solidez do acabamento à lavagem, para avaliar a capacidade de fixação permanente do composto sobre a fibra.

#### **a) Ensaio da solidez à lavagem**

O efeito permanente da funcionalização bioativa do algodão foi testado recorrendo a ensaios de solidez à lavagem. De facto, grande parte dos agentes antimicrobianos não resiste bem a lavagens posteriores. Desta forma, para que este processo fosse eficaz efetuou-se este procedimento antes da avaliação do efeito antibacteriano de forma a garantir que o péptido presente nas fibras se encontra ligada quimicamente, e não apenas retida fisicamente nas fibras de algodão garantindo, assim, a durabilidade do acabamento.

Este ensaio permite normalmente avaliar a solidez dos corantes aplicados nos têxteis à lavagem, ensaio realizado de acordo com a Norma ISO 105-C06:1997 [65]. No entanto, o recurso a este método standardizado, ligeiramente adaptado para o caso em específico, permite garantir que o péptido se encontra ligada quimicamente às fibras de algodão.

Para este ensaio é necessário cortar amostras têxteis funcionalizadas com 10x4cm. Colocaram-se as amostras têxteis funcionalizadas num recipiente com uma solução de sabão Standard previamente preparada e aquecida à temperatura de cerca de 40°C, por um período de tempo de 30 minutos sob agitação mecânica constante. Concluído o tempo de lavagem,

### Capítulo III

procedeu-se ao enxaguamento das amostras com água destilada e secagem das mesmas na estufa a 30°C, até obtenção de massa constante.

Após este tratamento, o material tratado encontra-se em condições de ser avaliado quanto às suas propriedades bioativas e à qualidade do algodão.

#### b) Ensaio de resistência ao rasgo

De modo a detetar alterações ao nível da resistência física, fizeram-se ensaios de resistência ao rasgo às amostras com e sem tratamento, para posterior comparação. Para a realização destes ensaios efetuaram-se algumas adaptações à Norma ISO 13937-1:2000 [66], estes ensaios foram realizados com um pêndulo de balística (elmendorf tearing tester).

As amostras foram preparadas de acordo com especificações da Norma e colocadas, uma a uma, centralmente no suporte. Após a amostra se encontrar fixada no suporte efetuou-se um corte com uma lâmina que existe no aparelho. De seguida, solta-se o pêndulo que vai rasgar a amostra, esse rasgo é efetuado com uma determinada força, e quando este regressar à posição inicial tem de ser parado.

A força necessária para efetuar o rasgo na amostra é calculada fazendo a relação entre o peso do pêndulo de balística e o valor que ficar marcado na escala do respetivo pêndulo.

#### 4.3.4 - Avaliação do efeito antimicrobiano

O efeito antimicrobiano das amostras têxteis funcionalizadas foi testado com base na norma Japonesa *Industrial Standard JIS L 1902:2002* [67]. A avaliação do efeito antimicrobiano das amostras funcionalizadas foi efetuada através de um dos métodos descritos na norma: o teste de difusão de Agar (teste qualitativo) com aplicação sobre as duas estirpes selecionadas para este trabalho (*Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) e *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 4352)).

O teste de difusão de Agar tem como objetivo determinar qualitativamente o potencial efeito bacteriostático e/ou bactericida avaliado através do desenvolvimento de colónias bacterianas no respetivo meio. O princípio deste ensaio tem como base o contacto direto das amostras têxteis com uma suspensão de células absorvida em *Nutrient Agar*.

Para o teste de difusão em Agar efetuou-se o seguinte procedimento, para ambas as estirpes:

- Preparou-se uma suspensão bacteriana fazendo uma suspensão direta de colónias selecionadas de uma placa de *Nutrient Agar* com 18-24h, em meio *Nutriente Broth-A/Tryptic Soy Broth*;
- Colocou-se a incubar numa estufa à temperatura de 37°C;
- Procedeu-se à preparação das amostras têxteis até 2,8 x 2,6cm, como indicado na norma;

## Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioactiva de materiais têxteis para a área da saúde

- Ajustou-se a concentração da suspensão de trabalho para uma concentração final de  $1 \times 10^6$  -  $1 \times 10^7$  CFU/mL;
- Retiraram-se 100µL da suspensão de trabalho para cada placa de petri com *Nutrient Agar* e efetuou-se o espalhamento;
- Colocaram-se as amostras têxteis funcionalizadas sobre a placa com o meio e o inóculo;
- Incubaram-se numa estufa a 37°C por 18-24 horas, e procedeu-se à contagem do número de colónias que cresceu em cada placa.

A existência do halo à volta da amostra têxtil após incubação indica que o agente em estudo possui efeito antimicrobiano e que o agente tem propriedades migratórias, difundindo-se no meio. Caso a inibição ocorra debaixo do material, significa que o agente não possui propriedades migratórias e que, neste caso, o péptido se encontra fortemente ligado à fibra.

## 5 - Resultados e discussão

### 5.1 - Avaliação da eficácia da funcionalização de materiais têxteis - Ensaio de Ellman

Através da curva de calibração obtida neste teste a quantidade de grupos sulfidrilos livres presentes nas amostras de algodão depois da sua funcionalização foi calculada, subtraindo-se o valor da concentração antes e depois do processo de funcionalização, por meio da equação da curva de calibração para calcular a quantidade de grupos SH livres presentes nas amostras do algodão, expressos em concentração de cisteína (tabela 9).

**Tabela 9 – Resultados do Ensaio de Ellman**

| Concentração de Cys (mg/mL) | Amostra a 0 µg | Amostra a 3 µg | Amostra a 5 µg | Amostra a 7 µg |
|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Antes da funcionalização    | 0              | 0,6            | 1,0            | 1,4            |
| Depois da funcionalização   | 0              | 0,6            | 0,73           | 1,23           |
| Nas amostras de algodão     | 0              | 0,25           | 0,27           | 0,17           |

Assim sendo, permite inferir que o péptido foi fixado à estrutura do material têxtil.

### 5.2 - Ensaio de controlo de qualidade das amostras funcionalizadas

De modo a verificar se as amostras funcionalizadas mantêm a resistência inicial, e se após a funcionalização o composto adicionado às fibras resiste à lavagem, as amostras foram submetidas a ensaios de controlo de qualidade.

### Capítulo III

#### a) Ensaio de resistência ao rasgo

Neste ensaio pretende-se verificar-se se o processo de funcionalização das amostras têxteis influenciou a resistência das fibras de algodão. Para tal efetuou-se o ensaio de resistência ao rasgo com um pêndulo de balística, baseado na Norma ISO 13937-1:2000 para avaliar o impacto provocado pela imobilização do péptido Cys-LC-LL-37-Cisteína no material têxtil.

De acordo com os fatores de conversão fornecidos pelo fabricante do aparelho, efetuaram-se os cálculos para converter os valores de resistência ao rasgo fornecidos pelo Elmendorf (*tear force*) para Força em Newtons. Os cálculos foram efetuados segundo a seguinte fórmula (2):

$$N = \frac{gf \times 0,00980665 \times \% \text{ tear force}}{100} \quad (2)$$

Onde, N - força necessária para rasgar o tecido em Newtons ; gf - 6400gram-force máxima do pendulo; 0,00980665 - fator de conversão de gf para Newtons; % tear force - valor em percentagem da força que o pendulo precisou para rasgar o tecido; 100 - percentagem máxima.

Tabela 10- Resultados do ensaio de resistência ao rasgo (amostra com máxima concentração µg)

| Ensaio | Força (N) |                          | Ensaio | Força (N) |                          |
|--------|-----------|--------------------------|--------|-----------|--------------------------|
|        | Controlo  | Amostras Funcionalizadas |        | Controlo  | Amostras Funcionalizadas |
| 1      | 0,62      | 0,62                     | 6      | 0,62      | 0,62                     |
| 2      | 0,62      | 0,62                     | 7      | 0,62      | 0,62                     |
| 3      | 0,62      | 0,62                     | 8      | 0,62      | 0,62                     |
| 4      | 0,62      | 0,62                     | 9      | 0,62      | 0,62                     |
| 5      | 0,62      | 0,62                     | 10     | 0,62      | 0,62                     |

De acordo com os resultados obtidos e apresentados na tabela 10 pode-se constatar que a resistência das fibras não foi afetada pelo processo de funcionalização, uma vez que os valores controlo estão em consonância com as amostras funcionalizadas com o péptido.

### 5.3 - Avaliação do efeito antimicrobiano - Teste de difusão em Agar

Através do Teste de difusão de Agar é possível verificar se existe inibição de crescimento bacteriano na zona de contacto com o tecido. Como se pode observar na figura 3, nos ensaios efetuados neste trabalho não é visível a formação de halo à volta do tecido (efeito migratório), o que poderá corroborar a hipótese de que o efeito da Cys-LC-LL-37 é bacteriostático, bem como o carácter permanente no que respeita à fixação deste péptido nos tecidos, isto é não difunde.

## Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioactiva de materiais têxteis para a área da saúde

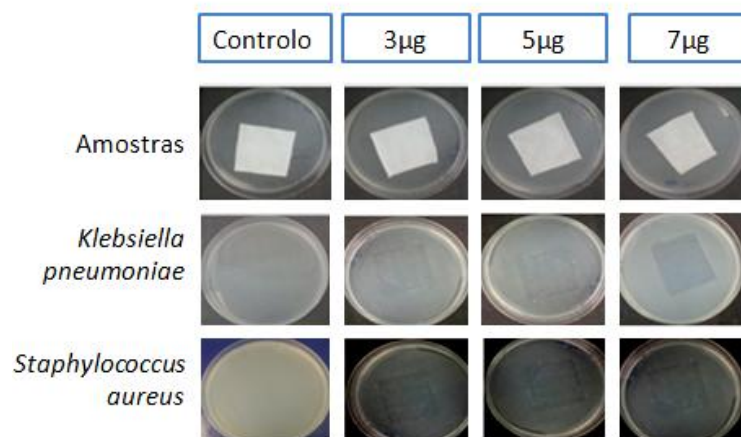


Figura 3 - Resultados obtidos no teste de difusão em agar para a avaliação do efeito antimicrobiano

O efeito antibacteriano do péptido Cys-LC-LL-37 vai de encontro com o esperado, uma vez que o péptido LL-37, segundo Bucki, *et al* (2010) apresentada atividade antibacteriana contra a *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* [68]. Está provado que a Cisteína também tem uma atividade antibacteriana para estas espécies. Trabalhos realizados por Gouveia e seus colaboradores (2010), demonstram a atividade antibacteriana da L-Cys em tecidos têxteis. Nesses resultados, também não se observam propriedades migrativas, isto é, não apresentam efeito bacteriostático [1]. De salientar que o péptido, Cys-LC-LL-37 tem uma concentração de Cys significativamente mais baixa, contudo o seu efeito antimicrobiano continua a existir [4].

## 6 - Conclusão e Perspetivas futuras

No presente trabalho realizou-se a funcionalização de uma fibra natural, o algodão com um AMP, a Cys-LC-LL-37, através de processos biotecnológicos.

De acordo com os resultados obtidos no ensaio antibacteriano, verificou-se que o acabamento de Cys-LC-LL-37 aplicado ao algodão possui efeito bacteriostático contra ambas as estirpes selecionadas de acordo com a normalização deste tipo de materiais, tendo um carácter resistente e permanente, isto é, a resistências das fibras não foi afetada pelo processo de funcionalização e a Cys-LC-LL-37 fica ligada às fibras do algodão.

O trabalho desenvolvido permitiu observar alguns aspetos extremamente vantajosos face à realidade existente. Assim, foi possível desenvolver um novo acabamento antibacteriano para fibras de algodão e celulósicas em geral, inequivocamente ecológico para o ambiente, contrariamente à maioria dos processos normalmente usados para o efeito. Assim, este novo acabamento antibacteriano tem uma forte probabilidade de aplicação industrial nomeadamente na área da saúde.

## Capítulo III

Isso é totalmente novo e aberto perspectivas promissoras para a funcionalização de materiais têxteis com AMPs que podem ter uma atividade antimicrobiana eficaz contra um amplo espectro de microrganismos.

Assim, e com vista da sua otimização, prevê-se a realização de alguns trabalhos futuros tais como:

- Avaliação da eficácia da funcionalização da fibra com o péptido, além da realização do ensaio do reagente de Ellman, realizar-se também a análise EDX, com o objetivo de comprovar a existência de grupos S (enxofre), e por consequência de Cys-LC-LL-37;
- Ensaio quantitativo para a determinação quantitativa da atividade bacteriana, pelo contacto com uma suspensão de células.
- Estudar o mecanismo de ação da Cys-LC-LL-37, utilizando a citometria de fluxo
- Estudos de citotoxicidade, biocompatibilidade *in vitro* e posteriormente *in vivo*.
- Utilizar por exemplo nanobiotecnologia como biofuncionalização das biomoléculas como AMPs pode ser uma nova estratégia promissora para desenvolver têxteis antimicrobianos não-tóxicos que será capaz de abrir novos caminhos para o projeto biomimética de materiais têxteis para aplicações especiais na área médica.

## 7- Bibliografia

1. Gouveia, I.C., *Nanobiotechnology: A new strategy to develop non-toxic antimicrobial textiles*, 2010, Formatex.
2. COMAN, D., S. OANCEA, and N. VRÎNCEANU, *Biofunctionalization of textile materials by antimicrobial treatments: a critical overview*. Romanian Biotechnological Letters, 2010. **15**(1): p. 4914.
3. Ramachandran, T., K. Rajendrakumar, and R. Rajendran, *Antimicrobial textiles-an Overview*. IE (I) Journal-TX, 2004. **84**(2): p. 42-47.
4. Gao, Y. and R. Cranston, *Recent advances in antimicrobial treatments of textiles*. Textile Research Journal, 2008. **78**(1): p. 60-72.
5. Borkow, G. and J. Gabbay, *Biocidal textiles can help fight nosocomial infections*. Medical hypotheses, 2008. **70**(5): p. 990-994.
6. Schindler, W.D. and P.J. Hauser, *Chemical finishing of textiles*. Vol. 32. 2004: Woodhead Pub Limited.
7. Joshi, M., et al., *Ecofriendly antimicrobial finishing of textiles using bioactive agents based on natural products*. Indian Journal of Fibre and Textile Research, 2009. **34**(3): p. 295-304.

**Péptidos antimicrobianos: uma nova estratégia na funcionalização bioactiva de materiais têxteis para a área da saúde**

8. Gouveia, I.C., D. Sá, and M. Henriques, *Functionalization of wool with L-cysteine: Process characterization and assessment of antimicrobial activity and cytotoxicity*. Journal of Applied Polymer Science, 2012. **124**(2): p. 1352-1358.
9. World Health Organization, *WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance*. Vol. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. (2001).
10. McDonnell, G. and A.D. Russell, *Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance*. Clinical microbiology reviews, 1999. **12**(1): p. 147-179.
11. Byarugaba, D.K., *Antimicrobial resistance in developing countries and responsible risk factors*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2004. **24**(2): p. 105-110.
12. Disponível em: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/cross-resistance>, Acedido em 28 de maio de 2013.
13. (ECDC), E.C.f.D.P.a.C., *Annual Epidemiological Report. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data*, 2012: Stockholm: ECDC.
14. 02/05/2013].
15. INSA. Disponível em: <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/DoencasInfecciosas/AreasTrabalho/ResistencAnti/Paginas/inicial.aspx>, Acedido em 10 de junho de 2013.
16. Seo, M.-D., et al., *Antimicrobial Peptides for Therapeutic Applications: A Review*. Molecules, 2012. **17**(10): p. 12276-12286.
17. Maróti, G., et al., *Natural roles of antimicrobial peptides in microbes, plants and animals*. Research in Microbiology, 2011. **162**(4): p. 363-374.
18. Peters, B.M., M.E. Shirliff, and M.A. Jabra-Rizk, *Antimicrobial peptides: primeval molecules or future drugs?* PLoS pathogens, 2010. **6**(10): p. e1001067.
19. Rai, M.K., et al., *Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria*. Journal of Applied Microbiology, 2012. **112**(5): p. 841-852.
20. Willey, J.M., L. Sherwood, and C.J. Woolverton, *Prescott's microbiology 2011*: McGraw-Hill.
21. Rotem, S. and A. Mor, *Antimicrobial peptide mimics for improved therapeutic properties*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, 2009. **1788**(8): p. 1582-1592.
22. Hassan, M., et al., *Natural antimicrobial peptides from bacteria: characteristics and potential applications to fight against antibiotic resistance*. Journal of Applied Microbiology, 2012. **113**(4): p. 723-736.
23. Bulet, P., R. Stöcklin, and L. Menin, *Anti-microbial peptides: from invertebrates to vertebrates*. Immunological reviews, 2004. **198**(1): p. 169-184.
24. Yan, L., et al., *Stepwise identification of potent antimicrobial peptides from human genome*. Biosystems, 2013. **113**(1): p. 1-8.
25. Costa, F., et al., *Covalent immobilization of antimicrobial peptides (AMPs) onto biomaterial surfaces*. Acta Biomaterialia, 2011. **7**(4): p. 1431-1440.

### Capítulo III

26. Reddy, K.V.R., R.D. Yedery, and C. Aranha, *Antimicrobial peptides: premises and promises*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2004. **24**(6): p. 536-547.
27. Brogden, N.K. and K.A. Brogden, *Will new generations of modified antimicrobial peptides improve their potential as pharmaceuticals?* International Journal of Antimicrobial Agents, 2011. **38**(3): p. 217-225.
28. Rang, H., et al., *Pharmacology (7th edn)*. Churchill Livingstone: New York, 2012: p. 265-284.
29. Zasloff, M., *Antimicrobial peptides of multicellular organisms*. Nature, 2002. **415**(6870): p. 389-395.
30. Li, Y., et al., *Overview on the recent study of antimicrobial peptides: origins, functions, relative mechanisms and application*. Peptides, 2012.
31. Gordon, Y.J., E.G. Romanowski, and A.M. McDermott, *A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs*. Current eye research, 2005. **30**(7): p. 505-515.
32. Lupetti, A., et al., *Radiolabelled antimicrobial peptides for infection detection*. The Lancet Infectious Diseases, 2003. **3**(4): p. 223-229.
33. Diamond, G., et al., *Measuring antimicrobial peptide activity on epithelial surfaces in cell culture*, in *Antimicrobial Peptides 2010*, Springer. p. 371-382.
34. Yan, L., et al., *Stepwise identification of potent antimicrobial peptides from human genome*. Biosystems, 2013.
35. Goodman, L.S., *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. Vol. 1157. 1990: Pergamon Press New York.
36. The Antimicrobial Peptide Database. Disponível em: <http://aps.unmc.edu/AP/class.php>. Acedido a 10 de junho de 2013.
37. Lai, Y. and R.L. Gallo, *AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense*. Trends in Immunology, 2009. **30**(3): p. 131-141.
38. Jenssen, H., P. Hamill, and R.E. Hancock, *Peptide antimicrobial agents*. Clinical microbiology reviews, 2006. **19**(3): p. 491-511.
39. Wang, G., *Antimicrobial peptides: discovery, design and novel therapeutic strategies*. Vol. 18. 2011: CABI Publishing.
40. Balciunas, E.M., et al., *Novel biotechnological applications of bacteriocins: A review*. Food Control, 2013. **32**(1): p. 134-142.
41. Tavares, L.S., et al., *Biotechnological potential of antimicrobial peptides from flowers*. Peptides, 2008. **29**(10): p. 1842-1851.
42. Bulet, P., et al., *Antimicrobial peptides in insects; structure and function*. Developmental & Comparative Immunology, 1999. **23**(4-5): p. 329-344.
43. Sperstad, S.V., et al., *Antimicrobial peptides from marine invertebrates: Challenges and perspectives in marine antimicrobial peptide discovery*. Biotechnology advances, 2011. **29**(5): p. 519-530.

44. Erspamer, V., et al., *Pharmacological studies of 'sapo' from the frog *Phyllomedusa bicolor* skin: A drug used by the Peruvian Matses Indians in shamanic hunting practices*. *Toxicon*, 1993. **31**(9): p. 1099-1111.
45. Csordas, A. and H. Michl, *Primary structure of two oligopeptides of the toxin of *Bombina variegata* L*. *Toxicon*, 1969. **7**(2): p. 103-108.
46. Zasloff, M., *Magainins, a class of antimicrobial peptides from *Xenopus* skin: isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1987. **84**(15): p. 5449-5453.
47. Ganz, T., *Defensins and other antimicrobial peptides: a historical perspective and an update*. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 2005. **8**(3): p. 209-217.
48. Grubor, B., D.K. Meyerholz, and M.R. Ackermann, *Collectins and cationic antimicrobial peptides of the respiratory epithelia*. *Veterinary Pathology Online*, 2006. **43**(5): p. 595-612.
49. Marshall, S.H. and G. Arenas, *Antimicrobial peptides: A natural alternative to chemical antibiotics and a potential for applied biotechnology*. *Electronic Journal of Biotechnology*, 2003. **6**(3): p. 271-284.
50. Nguyen, L.T., E.F. Haney, and H.J. Vogel, *The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action*. *Trends in biotechnology*, 2011. **29**(9): p. 464-472.
51. Parachin, N.S., et al., *Expression systems for heterologous production of antimicrobial peptides*. *Peptides*, 2012. **38**(2): p. 446-456.
52. Silva, N.C., B. Sarmiento, and M. Pintado, *The importance of antimicrobial peptides and their potential for therapeutic use in ophthalmology*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2012.
53. Cole, N., et al., *In vivo performance of melimine as an antimicrobial coating for contact lenses in models of CLARE and CLPU*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2010. **51**(1): p. 390-395.
54. Kazemzadeh-Narbat, M., et al., *Multilayered coating on titanium for controlled release of antimicrobial peptides for the prevention of implant-associated infections*. *Biomaterials*, 2013.
55. Hoskin, D.W. and A. Ramamoorthy, *Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 2008. **1778**(2): p. 357-375.
56. Boldenow, E., et al., *Antimicrobial peptide response to Group B *Streptococcus* in human extraplacental membranes in culture*. *Placenta*, 2013. **34**(6): p. 480-485.
57. Lupetti, A., et al., *Radiotracers for fungal infection imaging*. *Medical Mycology*, 2011. **49**(S1): p. S62-S69.
58. Luque-Ortega, J.R., et al., *Human antimicrobial peptide histatin 5 is a cell-penetrating peptide targeting mitochondrial ATP synthesis in *Leishmania**. *The FASEB Journal*, 2008. **22**(6): p. 1817-1828.

### Capítulo III

59. de Negreiro, M.C.C., F.G. de Andrade, and Â.M.F. Falleiros, *Sistema imunológico de defesa em insetos: uma abordagem em lagartas da soja, Anticarsia gemmatalis Hübner (Lepidoptera: Noctuidae), resistentes ao AgMNPV*. Semina: Ciências Agrárias, 2004. **25**(4): p. 299-313.
60. Ristić, T., et al., *Antimicrobial efficiency of functionalized cellulose fibres as potential medical textiles*.
61. Lim, S.-H. and S.M. Hudson, *Review of chitosan and its derivatives as antimicrobial agents and their uses as textile chemicals*. Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews, 2003. **43**(2): p. 223-269.
62. Gomes, A., et al., *Assesment of bacteria-textile interactions using scanning electron microscopy: a study on LbL chitosan/alginate coated cotton*. Microscopy: science, technology, applications and education. Formatex, Spain, 2010: p. 286-292.
63. Fukuzumi, H., et al., *Thermal stabilization of TEMPO-oxidized cellulose*. Polymer Degradation and Stability, 2010. **95**(9): p. 1502-1508.
64. Protocolo Ellman's Reagent, 2011. Thermo Fisher Scientific Inc. - Pierce Biotechnology, USA
65. BS EN ISO 105-C06:1997 (International Organization for Standardization). Textiles - Test for colour fastness - Part C06: Colour fastness to domestic and commercial laundering
66. EN ISO 13937-1:2000 (International Organization for Standardization). Textiles - Tear properties of fabrics - Part 1: Determination of tear force using ballistic pendulum method (Elmendorf)
67. IS L 1902:2002 (Japanese Industrial Standard). Testing for antibacterial activity and efficacy on textile products
68. Bucki, R., K. Leszczyńska, et al. (2010). "Cathelicidin LL-37: a multitask antimicrobial peptide." Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis **58**(1): 15-25

## Anexos relativos ao Capítulo I

Anexo I - Modelo nº1509 - Anexo X - Requisição de estupefacientes e psicotrópicos (disponível em: Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho, Diário da República, 2.ª Série, n.º216, de 18 de Setembro de 1999)

### ANEXO X

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

N.º

Serviços Farmacêuticos  
do

Código

SERVIÇO   
SALA

| Medicamento (D.C.I.) | Forma Farmacêutica | Dosagem | Código |
|----------------------|--------------------|---------|--------|
|                      |                    |         |        |

| Nome do Doente | Cama/<br>Processo | Quantidade Pedida<br>Ou Prescrita | Enfermeiro que administra o<br>Medicamento |      | Quantidade<br>Fornecida | Observações |
|----------------|-------------------|-----------------------------------|--|------|-------------------------|-------------|
|                |                   |                                   | Rubrica                                    | Data |                         |             |
|                |                   |                                   |  |      |                         |             |
|                |                   |                                   |  |      |                         |             |
|                |                   |                                   |  |      |                         |             |
|                |                   |                                   |  |      |                         |             |
|                |                   | Total                             |  |      | Total                   |             |

|   |   |  |
|---|---|--|
| Assinatura legível do director de serviço ou<br>legal substituto<br>Data ___/___/___ N.º Mec. _____ | Assinatura legível do director do serviço<br>farmacêutico ou legal substituto.<br>Data ___/___/___ N.º Mec. _____ | Entregue por (ass. Legível) _____<br>N.º Mec. _____ Data ___/___/___<br>Recebido por (ass. Legível) _____<br>N.º Mec. _____ Data ___/___/___ |
|---|---|--|

Disponível em: Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. Diário da República, 2.ª Série, n.º 216, de 18 de Setembro de 1998)



Número de série \_\_\_\_\_

VIAFARMÁCIA

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
**REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**  
*(Líquido pelo Serviço Farmacêutico (\*)*)

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

|   |  |                 |
|---|--|-----------------|
| Médico<br>(Nome legível) _____<br>N.º Mec. _____<br>ou<br>Vialeta _____<br>Assinatura _____<br>Data ____/____/____  | Identificação do doente<br>(nome, S.I., n.º de processo, n.º de unido do SNS) _____<br><br>Após alguns minutos colar este no caso. Deve ser autocolante, com a adesão de doente, quanto ao unidade requisitante. | <b>Quadro A</b> |
| <b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA</b> (a preencher pelo médico)  |  | <b>Quadro B</b> |
| Hemoderivado _____<br>(Nome, firma farmacêutica, via de administração)<br>Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____<br>Diagnóstico/Justificação Clínica _____<br>_____<br>_____ |  |                 |

|   |            |      |                        |                    |
|---|------------|------|------------------------|--------------------|
| <b>REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º</b> ____/____/____ (*) (a preencher pelo Serviço Farmacêutico) |            |      |                        | <b>Quadro C</b>    |
| Hemoderivado/dose   | Quantidade | Lote | Lab. Origem/Fornecedor | N.º Cert. INFARMED |
|   |            |      |                        |                    |
|   |            |      |                        |                    |
|   |            |      |                        |                    |
| Estado ____/____/____ Farmacêutico _____  |            |      |                        | N.º Mec. _____     |

(\*) Excepcionalmente a Plasma Fresco Coagulado Inativado poderá ser distribuído e ser registo e arquivo no serviço de Imuno-hematologia

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


**I. INSTRUÇÕES RELATIVAS A REQUISIÇÃO:**  
 A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIAMEDICO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pela serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.  
 VIAMEDICO – A preencher pelo serviço requisitante e manter na presença clínica do doente.  
 VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo de plasma fresco coagulado inativado, bem como a registo de confirmação, poderá ser feito pelos serviços de transfusional.

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**  
 a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.  
 b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrado a devolução, data e assinala (n.º mecanográfico).

# Anexos relativos ao Capítulo II


## Anexo I

Formulário para Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamento(s).



**GOVERNO DE PORTUGAL**  
MINISTÉRIO DA SAÚDE

**SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA**  
Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos  
Profissionais de Saúde



infarmed  
Associação Nacional de Profissionais de Saúde

Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa CONFIDENCIAL

**A. Reação adversa a medicamento (RAM)**

| Descrição | Data início <sup>1</sup> | Data fim | Duração RAM se < 1 dia |
|-----------|--------------------------|----------|------------------------|
|           | __/__/__                 | __/__/__ | __ h __ min            |
|           | __/__/__                 | __/__/__ | __ h __ min            |
|           | __/__/__                 | __/__/__ | __ h __ min            |
|           | __/__/__                 | __/__/__ | __ h __ min            |

Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação)<sup>2</sup> grave? Sim  Não

Se sim, porque considera grave?

Resultou em morte \_\_/\_\_/\_\_

Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.)

Colocou a vida em risco

Causou anomalias congénitas

Motivou ou prolongou internamento

Outra<sup>3</sup> (especifique em F.)

Tratamento da reação adversa: \_\_\_\_\_

**B. Medicamento(s) suspeito(s)**

| Nome de marca | Lote | Dose diária | Via adm. | Indicação terapêutica | Data início | Data fim |
|---------------|------|-------------|----------|-----------------------|-------------|----------|
| #1            |      |             |          |                       |             |          |
| #2            |      |             |          |                       |             |          |

O medicamento foi suspenso devido à reação  A reação melhorou após suspensão  Ou manteve-se

Houve redução da posologia (especifique em F.)  Suspeita de interação<sup>4</sup> entre medicamentos (especifique em F.)

O mesmo fármaco foi reintroduzido  Ocorreu reação adversa idêntica aquando da reintrodução

São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco  São conhecidas reações anteriores a outros fármacos

Considera a relação casual:  Definitiva (certa)  Provável  Possível  Improvável

**C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (e outro tipo de produtos)**

| Nome de marca | Dose diária | Via adm. | Indicação terapêutica | Data início | Data fim |
|---------------|-------------|----------|-----------------------|-------------|----------|
| #3            |             |          |                       |             |          |
| #4            |             |          |                       |             |          |
| #5            |             |          |                       |             |          |
| #6            |             |          |                       |             |          |
| #7            |             |          |                       |             |          |

**D. Doente**

Iniciais do nome \_\_\_\_\_  Feminino  Masculino    Peso \_\_\_\_\_ Kg    Altura \_\_\_\_\_ cm

Data de nascimento \_\_/\_\_/\_\_    Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s) \_\_\_\_\_

Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)?

Cura

Em recuperação

Persiste sem recuperação

Morte sem relação com a reação

Cura com sequelas

Desconhecida

Morte com possível relação com a reação

**E. Profissional de saúde**

Nome \_\_\_\_\_

Profissão \_\_\_\_\_ Especialidade \_\_\_\_\_

Local de trabalho \_\_\_\_\_

Contactos<sup>5</sup>  Telefone/Telemóvel \_\_\_\_\_  e-mail \_\_\_\_\_

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


M.P.01.02 V.4.07



## Anexo II

Receita médica materializada da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento, receita médica renovável materializada da prescrição por via electrónica e guia de tratamento e receita médica manual segundo o Despacho nº15700/2012, de 30 de Novembro.

### Receita médica materializada da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento (em tamanho A4 com impressão na frente)


| Receita Médica Nº<br>(representação em código de barras e caracteres)  |   |   |
|--|---|---|
|   |   |   |
| Utiário:<br>Telefone:<br>Entidade Responsável:<br>Nº. de Beneficiário:   | (N.º do utário em código de barras e caracteres)<br>R.C.:<br>(representação em código de barras e caracteres) |   |
| (N.º da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou símbolo de prescrição)                                  | (Nome profissional)<br>Especialidade:<br>Titular:   | (Local de Prescrição)<br>(representação em código de barras e caracteres) |
| DCI / nome, design, forma farmacéutica, embalagem, posologia   |   | N.º Externo Identificação Ótica   |
| 1<br>2<br>3<br>4   |   |   |
| Validade: 30 dias<br>Data: aa-aa-mm-aa   |   |   |
| Procede com o direito de opção<br><input type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não<br>(assinatura do Utário) |   |   |

| Guia de tratamento para o utente  |           |
|---|-----------|
| Receita Médica Nº: (representação em código de barras e caracteres)   |           |
| Local de Prescrição:<br>Prescritor:<br>Utente:  | Telefone: |
| Código Acesso: Código Direito opção:  |           |
| (Informação a utilizar para a dispensa de medicamentos na farmácia)   |           |
| DCI / nome, design, forma farmacéutica, embalagem, posologia  |           |
| 1<br>2<br>3<br>4  |           |
| Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica   |           |
| 1 (€)<br>2 (€)<br>3 (€)<br>4 (€)  |           |
| Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos:<br>- Consulte «Preço de Medicamentos», no sítio do INFARMED (www.infarmed.pt)<br>- Contacte a Linha de Medicamentos 800 222 444 (Das 08h-13.00 e 15.00-17.00)<br>- Fale com o seu médico ou farmacêutico. |           |
| Data: aa-aa-mm-aa   |           |
| Processado por computador - software, vendido - empresa   |           |



- (\*) Incluir informação relativa a encargos do utente de acordo com o tipo de prescrição realizada:
- a) Prescrição é realizada por denominação comum internacional: «Esta prescrição custa-lhe, no máximo, € nn,nn, a não ser que opte por um medicamento mais caro»;
  - b) Prescrição é realizada ao abrigo da alínea c) do n.º 3 do artigo 6.º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio: «Este medicamento custa-lhe, no máximo, € nn,nn, podendo optar por um mais barato»;
  - c) Nas restantes situações, quando aplicável: «Este medicamento custa-lhe, no máximo, € nn,nn».

Receita médica renovável materializada da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento  
(em tamanho A4 com impressão na frente)

|   |  |  |
|---|--|--|
|  <b>Receita Médica N.º</b><br>(representação em código de barras e caracteres)                 |  | 1.ª VIA  |
| Utilizador: (N.º do utente em código de barras e caracteres)<br>Telefone: R.C.<br>Entidade Responsável<br>N.º de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres) |  | <b>Guia de tratamento para o utente</b><br>Receita Médica N.º: (representação em código de barras e caracteres)  |
| (N.º da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vólveda de prescritor)<br>Especialidade:<br>Telefone:  |  | Local de Prescrição:<br>Prescritor: Telefone:<br>Utente:   |
| (Local de Prescrição)<br>(representação em código de barras e caracteres)   |  | Código Acesso: Código Direção aplica<br>(selecione e utilize para dispensa de medicamento na farmácia)   |
| DCI (nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, parafarmaco) N.º Externa Identificação Ótica   |  | DCI (nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, parafarmaco) N.º  |
| 1<br>2<br>3<br>4  |  | 1<br>2<br>3<br>4   |
| Validade: 6 meses<br>Data de emissão:   |  | Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados, que cumpram a prescrição médica<br>1 (*)<br>2 (*)<br>3 (*)<br>4 (*)   |
| Prescrição com ou sem a aplicação<br><input type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não (assinatura de utente)  |  | Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos:<br>• Consulte o Programa Medicamentos, no sítio do INFARMED (www.infarmed.pt)<br>• Consulte a Linha de Medicamentos 800 222 844 (Das 09:00-13:00 e 14:00-17:00)<br>• Fale com o seu médico ou farmacêutico.<br>Dados estatísticos<br>Processado por computador - software, versão: empresa |

(\*) Incluir informação relativa a encargos do utente de acordo com o tipo de prescrição realizada:  
 a) Prescrição é realizada por denominação comum internacional: «Esta prescrição custa-lhe, no máximo, € nn,nn, a não ser que opte por um medicamento mais caro»;  
 b) Prescrição é realizada ao abrigo da alínea c) do n.º 3 do artigo 6.º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio: «Este medicamento custa-lhe, no máximo, € nn,nn, podendo optar por um mais barato»;  
 c) Nas restantes situações, quando aplicável: «Este medicamento custa-lhe, no máximo, € nn,nn».

Receita médica manual (em tamanho A5 com impressão na frente)

|   |  |   |
|---|--|---|
|  <b>Receita Médica N.º</b> |  | <br>*9999999999999999  |
| Utilizador:<br>N.º de Utilizador:<br>Telefone: R.C.<br>Entidade Responsável<br>N.º de Beneficiário:           |  | RECEITA MANUAL<br>Exemplar(s):<br><input type="checkbox"/> a) Folha informativa<br><input type="checkbox"/> b) Imagem da prescrição<br><input type="checkbox"/> c) Prescrição eletrónica<br><input type="checkbox"/> d) A4 - Remetido |
| Vólveda do Prescritor<br>Especialidade:<br>Telefone:  |  | Vólveda do Local de Prescrição  |
| DCI (nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem) N.º Externa  |  |   |
| 1<br>Prescrição<br>2<br>Prescrição<br>3<br>Prescrição<br>4  |  |   |
| Validade: 30 dias<br>Assinatura do Prescritor<br>Data: ____/____/____ (assinatura)                            |  | Prescrição com ou sem a aplicação<br><input type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não (assinatura de utente)  |

## Anexo III

Elementos que devem constar numa receita, caso se trate de uma receita eletrónica vs manual.

| Elementos                          | Receita eletrónica   | Receita manual  |
|------------------------------------|--|---|
| Número da receita                  | Constituída por 19 dígitos visíveis.   |   |
| Local da prescrição                | Impresso automaticamente pelo <i>software</i>  | Identificado através de vinheta, carimbo ou inscrição manual (por exemplo, "Consultório - Particular")  |
| Identificação do prescriptor       | Nome do médico, especialidade (se aplicável), contacto telefónico e número da célula profissional. Na receita eletrónica a vinheta vem impressa automaticamente e na manual é colada. Os modelos de vinheta devem obedecer aos requisitos legais da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio, e são de edição exclusiva da Imprensa Nacional da Casa da Moeda.   |   |
| Dados do utente                    | Nome e Número de beneficiário  |   |
| Identificação do medicamento       | <p>Prescrição por DCI ou nome da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica e dimensão da embalagem, código representativo e número de embalagens.</p> <p>Apenas excecionalmente a prescrição pode ser feita por denominação comercial, as exceções contempladas na legislação atual são: ausência de medicamentos de marca ou genéricos similares e justificação técnica incluída na receita pelo prescriptor (Medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, Reação adversa prévia ou Medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração superior a 28 dias).</p> <p>Cada receita poderá ter até 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita. No máximo, duas embalagens por medicamento. No caso dos medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento.</p> |   |
| Regime especial de comparticipação | Se aplicável tem que ser introduzido informaticamente.   | Se aplicável, manuscrito.   |
| Data da prescrição                 | <p>Receita normal - valida durante 30 dias (a partir da data da sua emissão);</p> <p>Receita renovável, cada via, tem validade de 6 meses ( a partir da data da sua emissão).</p>  | <p>Receita manual - válida durante 30 dias seguidos, contados a partir da data da sua emissão.</p> <p>Não existem receitas renováveis manuscritas.</p>  |
| Assinatura do prescriptor          | Obrigatória e manuscrita   | Obrigatória e manuscrita  |
| Notas:                             | <p>Verificar se no canto superior direito da receita está assinalada a Exceção legal:</p> <p>a) Falência informática;</p> <p>b) Inadaptação do prescriptor;</p> <p>c) Prescrição no domicílio;</p> <p>d) Até 40 receitas/mês.</p>  |   |
|                                    | As receitas não podem conter rasuras e além da assinatura manuscrita do prescriptor não é permitido o uso de caneta, tudo o resto é impresso.  | <p>As receitas não podem conter rasuras, caligrafias diferentes e não podem ser prescritas com canetas diferentes ou a lápis, pois não são comparticipáveis</p> <p>O nº embalagens prescritas deve constar em cardinal e por extenso.</p> |

## Anexo IV

### Mapa Resumo de diplomas que regem as participações especiais nas Farmácias.

| Diploma                                     | Indicações Terapêuticas   | Especialidades farmacêuticas   | Participações especiais nas Farmácias  |
|---|---|--|--|
| Despacho n.º 13020/2011, de 20 de Setembro. | Doença de Alzheimer ligeira a moderadamente grave e moderadamente grave a grave | Donepezilo<br>Galantamina<br>Memantina<br>Rivastigmina   | Participados pelo Escalão C (37% Reg. Geral/52% Reg. Especial), quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras, devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 13020/2011.   |
| Lei n.º 6/2010, de 7 de Maio.               | Psoríase  | Tacalcitol(Bonalfa)<br>Betametasona + Calcipotriol (Daivobet)<br>Calcipotriol (Daivonex)<br>Triamcinolona + Ácido salicílico (Localone)<br>Acitretina(Neotigason)<br>Calaguala (Regender)<br>Calcitriol (Silkis)<br>Betametasona + Calcipotriol (Xamiol)   | Participados pelo Escalão A(90% Reg. Geral/95% Reg. Especial), quando prescrito para Psoríase, devendo o médico fazer na receita referência expressa à Lei n.º 6/2010.   |
| Despacho n.º 12650/2012 de 27 de Setembro.  | Artrite Reumatóide ou Espondilite Anquilosante                                  | Metotrexato<br>Ledertrexato<br>Metoject<br>Metex   | Participados pelo Escalão B(69% Reg. Geral/84% Reg. Especial), quando prescritos para o tratamento da Artrite Reumatóide ou Espondilite Anquilosante quando prescrito por médicos especialistas em reumatologia e medicina interna devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 14123/2009. |
| Despacho n.º 13796/2012, de 12 de Outubro.  | Tratamento da Infertilidade   | <u>Antagonistas hipofisários</u><br>Cetrorrelix (Cetrotide)<br>Ganirrelix (Orgalutran)<br><u>Estimulantes da ovulação e gonadotropinas</u><br>Folítropina alfa (Gonal F)<br>Folítropina beta (Puregon)<br>Folítropina alfa + Lutropina alfa (Pergoveris)<br>Gonadotropina coriônica (Pregnyl)<br>Lutropina alfa (Luveris)<br>Menotropina (Menopur)<br>Urofolítropina (Bravelle)<br><u>Análogos da hormona Libertadora de gonadotropinas</u><br>Goserrelina (Zoladex) | Participados pelo Escalão B(69% Reg. Geral/ 84% Reg. Especial) quando prescrito para o tratamento da infertilidade, devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 10910/2009.  |

## Anexos

| Triptorrelina (Decapeptyl)                |  |  |   |
|---|--|--|---|
| Despacho n.º 5825/2011, de 25 de Março.   | Tratamento da dor crónica não oncológica moderada a forte      | BuprenorfinaFentaniloHidromorfona (Jurnista)Morfina  | Comparticipados pelo Escalão A(90% Reg. Geral/95% Reg. Especial), quando prescrito para o tratamento da dor crónica não oncológica moderada a forte, devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 10280/2008.  |
| Despacho n.º 5825/2011, de 25 de Março.   | Tratamento da dor oncológica moderada a forte                  | Buprenorfina<br>Fentanilo<br>Hidromorfona (Jurnista)<br>Morfina  | Comparticipados pelo Escalão A(90% Reg. Geral/95% Reg. Especial), quando prescrito para o tratamento da dor crónica não oncológica moderada a forte, devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 10279/2008.  |
| Despacho n.º 8344/2012 de 12 de Junho     | Doença Inflamatória Intestinal                                 | <u>Budesonido</u><br>Budenofalk<br>Entocort<br>Entocort Enema<br><u>Messalazina</u><br>Asacol<br>Claversal<br>Pentasa<br>Salofalk<br>Salofalk grânulos<br><u>Metotrexato</u><br>Ledertrexato<br><u>Prednisolona</u><br>Lepicortinolo<br><u>Sulfassalazina</u><br>Salazopirina EN | Comparticipados pelo Escalão A(90% Reg. Geral/95% Reg. Especial), quando prescritos por médico especialista para o tratamento da Doença Inflamatória Intestinal, em consultas de gastroenterologia, cirurgia geral, medicina interna e pediatria devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 1234/2007. |
| Despacho n.º 11387-A/2003, de 23 de Maio. | Lúpus Hemofilia Hemoglobinopatias (Talassemia e Drepanocitose) | Medicamentos participados  | Comparticipa pelo Escalão A (100%), todos os medicamentos participados, destinados a doentes com lúpus, hemofilia ou hemoglobinopatia, devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 11387-A/2003.  |
| Despacho n.º 4521/2001, de 31 de Janeiro  | Paramiloidose  | Todos os medicamentos (participados e não participados)  | Comparticipa pelo Escalão A (100%), todos os medicamentos autorizados, destinados a doentes com paramiloidose desde que prescritos nas Unidades de Saúde integradas no SNS, devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 4521/2001.  |
| Despacho n.º 21094/99, de                 | Modulação das características                                  | Priadel (carbonato de lítio)   | Comparticipa pelo Escalão A (100%), quando prescrito por neurologistas ou   |

---

|             |        |                      |                    |                                     |
|-------------|--------|----------------------|--------------------|-------------------------------------|
| 14          | de     | psico-tônicas        | na                 | psiquiatras, devendo o médico fazer |
| Setembro    | doença | bipolar,             |                    | na receita referência expressa ao   |
| publicado   | no     | patologia em que se  |                    | Despacho n.º 21094/99.              |
| Diário      | da     | verifica             | uma                |                                     |
| República   | (II    | alternância entre os |                    |                                     |
| série),     | de     | 6                    | episódios de mania |                                     |
| de Novembro | e      | depressão.           |                    |                                     |

---

## Anexo V


Lista de situações passíveis de automedicação, segundo o Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho.

| Sistema   | Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)   |  |
|-----------|--|--|
| Digestivo | a) Diarreia.<br>b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado).<br>c) Pirose, enfiamento, flatulência.<br>d) Obstipação.<br>e) Vômitos, enjojo do movimento.<br>f) Higiene oral e da orofaringe.<br>g) Endoparasitoses intestinais.<br>h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites.  | i) Odontalgias.<br>j) Profilaxia da cárie dentária.<br>k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio.<br>l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral.<br>m) Estomatite aftosa   |
|           | a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações.<br>b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite).<br>c) Rinorreia e congestão nasal.<br>d) Tosse e rouquidão<br>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 brônquica<br>g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal)   |
| Cutâneo   | a) Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares.<br>b) Verrugas.<br>c) Acne ligeiro a moderado.<br>d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas.<br>e) Micoses interdigitais.<br>f) Ectoparasitoses.<br>g) Picadas de insectos.<br>h) Pitiríase capitis (caspa).<br>i) Herpes labial.<br>j) Feridas superficiais.<br>l) Dermatite das fraldas. | m) Seborreia.<br>n) Alopecia.<br>o) Calos e calosidades.<br>p) Frieiras.<br>q) Tratamento da pitiríase versicolor.<br>r) Candidíase balânica.<br>s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal.<br>t) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio. |
|           | a) Cefaleias ligeiras a moderadas<br>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.<br>d) Ansiedade ligeira temporária.<br>e) Dificuldade temporária em adormecer  |
| Muscular  | a) Dores musculares ligeiras a moderadas.<br>b) Contusões.<br>c) Dores pós-traumáticas   | f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites.<br>g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de  |

|              |   |   |
|--------------|---|---|
|              | <p>d) Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrite/osteoartrite).</p> <p>e) Dores articulares ligeiras a moderadas.</p>  | origem reumática.   |
| Geral        | <p>a) Febre (&lt; três dias).</p> <p>b) Estados de astenia de causa identificada.</p> <p>c) Prevenção de avitaminoses.</p>  |   |
| Ocular       | <p>a) Hipossecção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias</p> <p>b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</p> <p>c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio</p> |   |
| Ginecológico | <p>a) Dismenorreia primária.</p> <p>b) Contraceção de emergência.</p> <p>c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos.</p> <p>d) Higiene vaginal.</p> <p>e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal.</p>  | <p>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.</p> <p>g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do tracto génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido</p> |
| Vascular     | <p>a) Síndrome varicosa – terapêutica tópica adjuvante</p> <p>b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).</p>   |   |

## Anexo VI

Exemplo de uma ficha de preparação na Farmácia S. Cosme.



**Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados**

**Medicamento:** Dermaivat pomado (60g) + vaselina sólida qsp 120g

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém: 0,025 g (ml) de propionato de clobetasol  
Pomado propriamente

Forma farmacêutica: duto Data de preparação: 24/01/2013

Número do lote: 01/13 Quantidade a preparar: 120g

| Matérias-primas           | Lote n.º | Origem                               | Farmacopeia | Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades) | Quantidade calculada | Quantidade pesada | Rubrica do Operador e data | Rubrica do Supervisor e data |
|---------------------------|----------|--------------------------------------|-------------|--|----------------------|-------------------|----------------------------|------------------------------|
| Dermaivat 0,25g/5g pomado | 0580223  | Glaxo Smith Kline do 300 Smith Kline |             | 250  | 30g                  | 29,117 g          | <i>[Signature]</i>         |                              |
| Dermaivat 0,25g/5g pomado | 094956   | Glaxo Smith Kline do 300 Smith Kline |             | 250  | 30g                  | 27,022 g          | <i>[Signature]</i>         |                              |
| Vaselina Bianca           | 0003041  | Crind Chemicals                      |             | 50,0                                       | 60g                  | 64,263g           | <i>[Signature]</i>         |                              |
|                           |          |                                      |             |  |                      |                   |                            |                              |

**Preparação**

| Preparação      | Rubrica do Operador |
|-----------------|---------------------|
| 1. <u>TM 03</u> | <i>[Signature]</i>  |
| 2.              |                     |
| 3.              |                     |
| 4.              |                     |
| 5.              |                     |
| 6.              |                     |
| 7.              |                     |

**Embalagem**

Tipo de embalagem: Ungueta

Capacidade do recipiente: 100/140 mL

| Material de embalagem | N.º do lote | Origem        |
|-----------------------|-------------|---------------|
| <u>Ungueta</u>        |             | <u>Flucel</u> |



Operador: *[Signature]*

IMP.10.1




### Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

#### Prazo de utilização e Condições de conservação

|   |   |
|---|---|
| Condições de conservação:<br>Embalagem fechada à Temperatura ambiente | Operador:  |
| Prazo de utilização:<br>30 dias (válido até 24/02/2013)               | Operador:  |

#### Verificação

| ENSAIO                                   | ESPECIFICAÇÃO                      | RESULTADO | Rubrica do Operador   |
|--|------------------------------------|-----------|---|
| Verificação dos reactivos alergolepticos | Aspecto branco homogéneo e pastoso | Conforme  |  |
|  |                                    |           |   |
|  |                                    |           |   |

Aprovado  Rejeitado

Supervisor: \_\_\_\_\_   /  /  

#### Nome, morada e telefone do doente

#### Nome do prescritor

#### Anotações



Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Cálculo do preço de venda

**MATÉRIAS-PRIMAS:**

| matérias-primas | embalagem existente em armazém |                           | preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (sIVA) |        | quantidade a usar | factor multiplicativo | valor da matéria-prima utilizada na preparação |
|-----------------|--------------------------------|---------------------------|---|--------|-------------------|-----------------------|--|
|                 | quantidade adquirida           | preço de aquisição (sIVA) | quantidade unitária                                       | preço  |                   |                       |  |
| Removot póvuda  | 30g                            | 3,25                      | 1   | 0,1083 | x 60              | x —                   | = 6,499  |
| Vaselina sólida | 300g                           | 4,44                      | 1   | 0,0049 | x 64              | x 1,9                 | = 0,59584                                      |
|                 |                                |                           |   |        | x                 | x                     | =  |
|                 |                                |                           |   |        | x                 | x                     | =  |
|                 |                                |                           |   |        | x                 | x                     | =  |
| subtotal A      |                                |                           |   |        |                   |                       | 7,0948   |

**HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:**

|                                   | forma farmacéutica | quantidade | F (€)  | factor multiplicativo | valor   |
|-----------------------------------|--------------------|------------|--------|-----------------------|---------|
| valor referente à quantidade base | Póvuda             | 100g       | 4,57   | x 3                   | = 13,71 |
| valor adicional                   | proprieamente dita | 20g        | x 4,57 | x 0,01                | = 0,914 |
| subtotal B                        |                    |            |        |                       | 14,624  |

**MATERIAL DE EMBALAGEM:**

| material de embalagem | preço de aquisição (sIVA) | quantidade | factor multiplicativo | valor   |
|-----------------------|---------------------------|------------|-----------------------|---------|
| Lingueta 100/140 mL   | 1,18                      | x 1        | x 1,2                 | = 1,416 |
|                       |                           | x          | x 1,2                 | =       |
| subtotal C            |                           |            |                       | 1,416   |

**PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:**

(A + B + C) x 1,3 = 30,045  
 + IVA = 1,804  
 D = 31,88

**DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:**

| dispositivo | preço unitário | quantidade | valor |
|-------------|----------------|------------|-------|
|             |                |            |       |
| E           |                |            |       |

PREÇO FINAL: D + E

Operador:

Supervisor: \_\_\_\_\_

|                             |      |
|-----------------------------|------|
| Rubrica do Director Técnico | Data |
|-----------------------------|------|

## Anexo VIII

Exemplo de um rótulo preparado na Farmácia S. Cosme

|   |  |
|---|--|
| Farmácia São Cosme<br>Dr. Carlos Alberto Tavares<br>Avenida 25 Abril, 3 Covilhã<br>Tel. - 275 331 463 | N.º de lote - 01/13<br>Prescritor -<br>Doente -  |
| Demorante: pomada (60g) + vaselina sólida qbp 12g   |  |
| Teor substância activa - 0,5% de propionato de cloxetato<br>Quantidade dispensada - 120g              | Data de preparação - 24/01/2013<br>Prazo de utilização - 24/02/2013<br>(30 dias)                         |
| Excipientes - vaselina, propilenoglicol, sesquiclorato de sarsibano<br>Via de administração - Tópica  | Condições de conservação - Fechado à temperatura ambiente<br>Advertências - Lavar as mãos após aplicação |

## Anexo VIII

| Conceito               | Definição  |
|------------------------|--|
| <b>Guia de remessa</b> | Documento juridicamente vinculativo que indica que ocorreu o envio de mercadoria ou a prestação de serviços. Sem este documento, as mercadorias só podem ser entregues se já tiver sido criada uma fatura. Ao criar uma guia de remessa (entrega), também é lançada a saída de mercadorias correspondente. As mercadorias saem do armazém e são lançadas as alterações de <i>stock</i> relevantes. Quando o <i>stock</i> se altera, também se alteram os valores no sistema contabilístico.  |
| <b>Fatura</b>          | Documento emitido pelo vendedor, do qual constam as condições gerais da transação e o apuramento do valor a pagar pelo comprador .   |
| <b>Recibo</b>          | Documento emitido pelo vendedor, que serve de comprovativo do pagamento efetuado pelo comprador.   |
| <b>Nota de crédito</b> | Documento utilizado na fase de liquidação e destina-se a corrigir o valor da fatura para menos (decréscimo). Esta é emitida nos seguintes casos: erros de cálculo, para mais no valor da fatura; descontos não incluídos na fatura; devolução de mercadorias pelo comprador (neste caso, a nota de crédito é denominada nota de devolução)   |
| <b>Inventário</b>      | Consiste numa relação (lista) dos elementos patrimoniais com a indicação do seu valor. Proceder a inventário consiste, pois, em analisar os elementos de um dado património, descrevê-los e atribuir-lhes um valor.  |
| <b>Balanço</b>         | Elaborado o inventário geral torna-se necessário comparar o ativo com o passivo para conhecer o valor e natureza da situação líquida. Esta comparação, constitui o balanço. Assim, enquanto o inventário constitui apenas a listagem dos valores ativos e passivos, o balanço, por sua vez leva a cabo a comparação (balanceamento) entre aquelas classes de valor. São estes aspetos que marcam a sua diferença. Acrescentando a situação líquida ao quadro do inventário, o balanço constitui o mapa da situação patrimonial da empresa num determinado momento. |
| <b>Balancete</b>       | Documento contabilístico, elaborado normalmente para períodos inferiores a um ano, que se destina a verificar a igualdade dos movimentos a débito e a crédito.   |